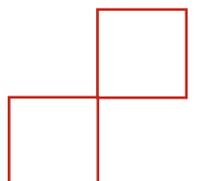


Grado en ODONTOLOGÍA**Trabajo Fin de Grado****Curso 2023-24****Prevalencia de *Candida* spp y de Candidiasis
orales en pacientes con cáncer de cabeza y
cuello tratados con radioterapia: Revisión
sistemática****Presentado por: Benjamin RIQUET****Tutor: Javier Roig****Campus de Valencia**

Paseo de la Alameda, 7

46010 Valencia

universidadeuropea.com



AGRADECIMIENTO:

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à mes parents et à ma famille pour leur soutien inconditionnel tout au long de cette aventure académique. Votre amour et vos encouragements ont été une source constante de motivation. Vos sacrifices et votre patience ont rendu tout cela possible, et je ne pourrais jamais assez-vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de m'avoir donné les moyens de poursuivre mes rêves.

Un grand merci à mes Oly et Adi pour leur soutien. Votre camaraderie a rendu cette période d'études bien plus agréable. Merci Adi pour ta patience à chacune des questions et doutes entourant cette thèse, et à toi Oly pour être la personne sur qui on peut le plus compter, merci pour les moments de détresse et pour avoir créé un environnement chaleureux et convivial. Votre présence a été précieuse, et je suis reconnaissant pour chaque instant passé ensemble.

À mes amis, ma deuxième famille, les proches comme lointains. Je vous remercie du fond du cœur pour votre amitié et votre soutien. Vous êtes une source d'encouragement et de joie constante et je profiterai de chaque minute qu'il m'est donnée pour continuer de créer de beaux souvenirs avec vous.

À ma Karina, merci pour ton amour et ton soutien indéfectible. Ta compréhension et ta patience ont été essentielles pour moi, surtout pendant les moments les plus exigeants de cette aventure. Merci d'avoir été ma confidente, ton encouragement m'a permis de surmonter les obstacles et de croire en mes capacités. Je suis infiniment reconnaissant de t'avoir.

Índice :

1	Resumen	9
2	Abstract.....	10
3	Palabras Claves / Key Words	11
4	Introducción	13
4.1	Cáncer de Cabeza y Cuello: Vista general.....	13
4.2	La Radioterapia como modalidad de tratamiento en el cáncer de cabeza y cuello	14
4.3	Visión general del microbioma oral en relación con la salud y la enfermedad.....	16
4.4	Vista general de <i>Candida</i> spp y de Candidiasis Oral	17
4.5	Relación entre radioterapia y mayor riesgo de candidiasis oral	18
5	<i>Justificación</i> e Hipótesis:.....	20
5.1	Justificación: Importancia del estudio de la candidiasis oral en pacientes radioterápicos con cáncer de cabeza y cuello	20
5.2	Hipótesis	21
6	Objetivos.....	21
7	Material y Método	23
7.1	Pregunta PICO.....	23
7.2	Fuentes de información y estrategia de búsqueda de datos	24
7.3	Criterios de elegibilidad	27
7.4	Selección de los estudios.....	27
7.5	Extracción de datos.....	28
7.6	Valoración de la calidad	28
7.7	Síntesis de datos.....	29
8	Resultados.....	31
8.1	Búsqueda bibliográfica	31
8.2	Diagrama de Flujo	32
8.3	Características de los estudios revisados	33
8.4	Evaluación de sesgos con la guía STROBE	39
8.5	Datos de interés	44
8.5.1	Tabla datos Epidemiológicos	45
8.5.2	Tabla Prevalencia de Candidiasis Oral y Colonización Oral por <i>Candida</i> spp.....	50

8.5.3	Tabla de la Colonización Oral por los diferentes Géneros de <i>Candida</i> spp.	52
8.5.4	Tabla de las Muestras usadas por cada artículo.....	56
8.6	Síntesis de datos.....	57
8.6.1	Epidemiología	57
8.6.2	Prevalencia de Candidiasis Oral y Colonización por <i>Candida</i> spp...	59
8.6.3	Colonización de la cavidad oral por los géneros <i>Candida</i> spp.....	62
9	Discusión	66
9.1	Colonización por <i>Candida</i> spp	66
9.2	Prevalencia de Candidiasis Oral	67
9.3	Colonización por las diferentes cepas de <i>Candida</i> spp:.....	69
9.4	Limitaciones:	72
10	Conclusión	75
11	Bibliografía.....	77
12	Anexos.....	86

1 Resumen

Introducción: Las infecciones por *Candida* son comunes en pacientes sometidos a radioterapia por cánceres de cabeza y cuello, siendo la candidiasis orofaríngea (OPC) una complicación frecuente. La radioterapia compromete el sistema inmunitario, lo que hace a estos pacientes susceptibles de contraer infecciones oportunistas. Los estudios muestran una alta prevalencia de *Candida*, en particular *Candida albicans*, y de otras especies minoritarias como *Candida glabrata* y *Candida krusei*. Estas infecciones pueden exacerbar la mucositis inducida por la radiación, causando importantes molestias.

Objetivo general: Medir la prevalencia de *Candida* spp y candidiasis oral en pacientes tratados con radioterapia para un cáncer de cabeza y cuello. **Objetivo específico:** Establecer que cepas de *Candida* spp coloniza y en qué proporción.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science de 2003 hasta diciembre de 2023 con uso de palabras claves y criterios de elegibilidad específicos.

Resultados: De los 402 artículos potencialmente elegibles, 13 cumplieron con los criterios de inclusión. Tras extraer los datos, observamos una prevalencia media de *Candida* spp y de Candidiasis oral antes del tratamiento de radioterapia de 51,6% y 8,6% respectivamente. Esta prevalencia evoluciona hasta 68,6% y 55,1% durante el tratamiento y se estabiliza a 67,6% y 19,8% respectivamente en el periodo post tratamiento 6 meses después.

Conclusión: La prevalencia de *Candida* spp y de candidiasis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello aumenta durante el tratamiento de radioterapia, estabilizándose después. Las cepas de *C. albicans* predominan antes del tratamiento, pero durante este, las cepas no-*albicans* incrementan su prevalencia. Posteriormente, aunque *C. albicans* vuelve a ser dominante, la prevalencia general de colonización sigue siendo mayor que antes del tratamiento.

Palabras claves: *Candida* spp, *C. albicans*, *C. tropicalis*, cáncer cabeza y cuello, radioterapia, chemiorradioterapia, prevalencia, colonización, candidiasis oral.

2 Abstract

Introduction: *Candida* infections are common in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancers, with oropharyngeal candidiasis (OPC) being a frequent complication. Radiotherapy compromises the immune system, making these patients susceptible to opportunistic infections. Studies show a high prevalence of *Candida*, particularly *Candida albicans*, and other minority species such as *Candida glabrata* and *Candida krusei*. These infections can exacerbate radiation-induced mucositis, causing significant discomfort.

General objective: To measure the prevalence of *Candida* spp and oral candidiasis in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer.

Specific objective: To establish which strains of *Candida* spp colonise and in what proportion.

Material and methods: An electronic search of PubMed, Scopus and Web Of Science databases from 2003 to December 2023 was performed using specific keywords and eligibility criteria.

Results: Of the 402 potentially eligible articles, 13 met the inclusion criteria. After data extraction, we observed a mean prevalence of *Candida* spp and oral Candidiasis before radiotherapy treatment of 51.6% and 8.6% respectively. This prevalence evolves to 68.6% and 55.1% during treatment and stabilises to 67.6% and 19.8% respectively in the post-treatment period 6 months later.

Conclusion: The prevalence of *Candida* spp and oral candidiasis in patients with head and neck cancer increases during radiotherapy treatment and stabilises afterwards. *C. albicans* strains predominate before treatment, but during treatment, non-*albicans* strains increase in prevalence. Subsequently, although *C. albicans* becomes dominant again, the overall prevalence of colonisation remains higher than before treatment.

Key words: *Candida* spp, *C. albicans*, *C. tropicalis*, head and neck cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, prevalence, colonisation, oral candidiasis.

3 Palabras Claves / Key Words

- *Candida* spp, *C. albicans*, *C. tropicalis*
- Cáncer de cabeza y cuello, control
- Radioterapia, Chemioradiotherapia
- Prevalencia, Colonización, Candidiasis oral

- *Candida* spp, *C. albicans*, *C. tropicalis*
- Head and neck cancer, control
- Radiotherapy, Chemoradiotherapy
- Prevalence, Colonisation, Oral Candidiasis

4 Introducción

4.1 Cáncer de Cabeza y Cuello: Vista general

El cáncer de cabeza y cuello comprende un grupo diverso de neoplasias con origen en la cavidad oral, la faringe y la laringe, frecuentemente relacionadas con hábitos de vida como el consumo de tabaco y alcohol (1). Estas neoplasias malignas presentan histologías heterogéneas, predominantemente carcinoma de células escamosas, que requieren un enfoque multidisciplinar, específico del lugar y de la histología para el tratamiento (2).

Tendencias epidemiológicas: En España, los datos de 1997 a 2008 revelaron 199.304 ingresos hospitalarios por cánceres de cabeza y cuello, que afectan predominantemente a la cavidad oral, la faringe y la laringe. La incidencia de hospitalizaciones mostró un marcado aumento con la edad y fue significativamente mayor en los varones. Curiosamente, se observó un descenso de las tasas de hospitalización en los varones, simultáneo a un aumento en las mujeres, lo que indica la evolución de los patrones epidemiológicos (3). Otros análisis entre 2013 y 2017 proyectaron un aumento general de los cánceres de cabeza y cuello en España, junto con una disminución de la disparidad de género. Esta tendencia se corresponde con los cambios en las tasas de exposición a carcinógenos conocidos como el tabaco y el alcohol (4). Entre 2009 y 2019, las tendencias de mortalidad en España por estos cánceres mostraron un descenso en los varones, con tasas estables o en aumento en las mujeres. En particular, se observó un aumento significativo de las tasas de cáncer de amígdalas, vinculado a la infección por el VPH en los varones (5). Estas tendencias reflejan los patrones mundiales, en los que las regiones desarrolladas, incluida Europa, presentan tasas de incidencia/mortalidad estandarizadas por edad más elevadas, siendo Europa Occidental la que registra las tasas más altas de cáncer de amígdala y faringe en varones (6).

Factores de riesgo: Los principales factores de riesgo identificados para el cáncer de cabeza y cuello son el consumo de tabaco y alcohol, junto con las infecciones por virus oncogénicos como el VPH y el virus de Epstein-Barr. Estos

factores presentan variaciones regionales y están fuertemente correlacionados con la incidencia y los tipos específicos de cáncer (2).

Tipos de cáncer y Diagnóstico: Predominantemente, los cánceres de cabeza y cuello se clasifican en carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma, cada uno de los cuales presenta características distintas y especificidad de localización (2). Las manifestaciones clínicas suelen incluir síntomas como bultos, dolor de garganta, ronquera y disfagia. Los protocolos de diagnóstico suelen incluir exámenes físicos, diagnóstico por imagen y biopsia, haciendo hincapié en la complejidad de la región de la cabeza y el cuello para un diagnóstico preciso (7).

Enfoques de tratamiento: Las estrategias de tratamiento abarcan la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la terapia dirigida. La radioterapia, en particular, desempeña un papel fundamental como terapia primaria o adyuvante, y los avances en este campo influyen significativamente en las modalidades de tratamiento (1).

El pronóstico del cáncer de cabeza y cuello es multifactorial y depende del estadio del cáncer y del estado de salud general del paciente. La detección precoz es fundamental para mejorar las tasas de supervivencia y la eficacia del tratamiento.

4.2 La Radioterapia como modalidad de tratamiento en el cáncer de cabeza y cuello

La radioterapia emplea radiaciones ionizantes para atacar las células cancerosas, especialmente en tumores sólidos. Cumple una función crucial de tratamiento local, y sus beneficios sistémicos son cada vez más evidentes. La versatilidad de la radioterapia permite aplicarla como complemento de la cirugía, como tratamiento definitivo para preservar órganos o como medida paliativa en distintos estadios del cáncer (8).

Técnicas de radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello:

1. Intensity-Modulated Radiotherapy (**IMRT**): La IMRT administra dosis precisas de radiación a los tumores malignos sin afectar a los tejidos sanos circundantes (9).
2. Volumetric Modulated Arc Therapy (**VMAT**): VMAT perfecciona la IMRT, optimizando la precisión de la distribución de dosis (10).
3. Image-Guided Radiotherapy (**IGRT**): La IGRT mejora la precisión en el abordaje del tumor, reduciendo los márgenes y mejorando así la ratio terapéutica (11).

Mecanismo de acción: La eficacia de la radioterapia radica en su capacidad para inducir daños irreparables en el ADN de las células cancerosas, lo que conduce a la apoptosis o a la inhibición de la replicación. El mecanismo predominante consiste en la creación de roturas de ADN monocatenario, complementadas por roturas de ADN bicatenario menos frecuentes (8).

Efectos adversos e Impacto en la salud bucodental: Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran la xerostomía (boca seca), la mucositis y la alteración del microbiota oral, lo que aumenta la vulnerabilidad a infecciones como la candidiasis oral. Estos efectos secundarios son importantes, ya que afectan negativamente a la calidad de vida de los pacientes (10). Las consecuencias a largo plazo de la radioterapia abarcan riesgos como la fibrosis, los problemas dentales y la alteración de la función de las glándulas salivales. La gestión eficaz de estos efectos es vital para mantener la calidad de vida del paciente tras el tratamiento (12). La atención continua y la vigilancia son fundamentales en el régimen de radioterapia. Los equipos multidisciplinares desempeñan un papel fundamental en la gestión de los efectos secundarios y la mejora de los resultados generales del tratamiento. Es imprescindible prestar atención a los aspectos físicos y psicológicos de la salud del paciente (13).

Innovación en radioterapia: Los recientes avances tecnológicos en radioterapia pretenden equilibrar la máxima eficacia del tratamiento con la

minimización de los efectos secundarios. Entre las innovaciones más destacadas se encuentran la terapia de protones y las técnicas avanzadas de diagnóstico por imagen, que permiten localizar el tumor con mayor precisión y reducir el daño a los tejidos normales circundantes (14).

4.3 Visión general del microbioma oral en relación con la salud y la enfermedad

El microbioma oral constituye un segmento vital del microbioma humano, caracterizado por su diversa población de microorganismos. Este complejo ecosistema de la cavidad bucal desempeña un papel significativo tanto en la salud oral como en la sistémica, con implicaciones en diversas enfermedades. Cada vez se reconoce más la relación entre el microbioma oral y afecciones sistémicas como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los tumores (15).

Composición y Diversidad: La cavidad bucal es un reservorio de diversidad microbiana que alberga más de 700 especies de bacterias, hongos, virus, arqueas y protozoos. Las comunidades microbianas difieren en nichos como los dientes, las encías y la lengua. El mantenimiento de la biodiversidad y el equilibrio de este microbioma es esencial para la salud; por el contrario, las alteraciones ecológicas pueden precipitar estados patológicos (16). El microbioma bucal está sujeto a alteraciones influidas por multitud de factores, como la predisposición genética, los hábitos alimentarios, las prácticas de higiene bucal, el estilo de vida como el tabaquismo y el consumo de alcohol, y el estado de salud general. Estos elementos pueden alterar el equilibrio microbiano y provocar disbiosis y enfermedades bucodentales (17).

Papel en la salud: Un microbioma oral equilibrado es esencial para la salud bucodental, ya que ayuda a la digestión, protege frente a patógenos y refuerza el sistema inmunitario. La disbiosis, o desequilibrio microbiano, está implicada en una serie de patologías orales como la caries dental, la enfermedad periodontal e incluso el cáncer oral, a menudo marcado por el crecimiento excesivo de microorganismos nocivos (18,19).

Estudios recientes ponen de relieve la influencia del microbioma oral en cuestiones de salud sistémica, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y su posible relación con determinados tipos de cáncer. Esta interacción pone de relieve la importancia del equilibrio del microbioma oral para el mantenimiento de la salud en general (20).

Impacto de las intervenciones médicas: Los tratamientos médicos, en particular las terapias contra el cáncer como la quimioterapia y la radioterapia tienen profundas repercusiones en el microbioma oral. Estos tratamientos pueden predisponer a los pacientes a infecciones y otras complicaciones orales al alterar el paisaje microbiano (21). Especialmente en los pacientes que reciben radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello, se está prestando una mayor atención a cómo estos tratamientos afectan a la prevalencia de especies de *Candida* spp y al desarrollo de candidiasis oral, una complicación frecuente (22).

4.4 Vista general de *Candida* spp y de Candidiasis Oral

El género *Candida* spp., que comprende especies de levaduras, es un componente común del microbioma humano, que reside en la cavidad oral, el tracto gastrointestinal y la piel. Las especies de *Candida* spp. suelen ser comensales inofensivas, pero pueden convertirse en patógenas en determinadas circunstancias. Entre los principales factores desencadenantes se encuentran las debilidades inmunológicas y las alteraciones del equilibrio del microbioma, que pueden provocar infecciones. La candidiasis oral, o muguet, se manifiesta como una infección fúngica en la región oral. *C. albicans* es el principal agente causal, aunque otras especies como *C. glabrata* y *C. tropicalis* también contribuyen significativamente a la afección (23). La candidiasis oral se presenta típicamente con manchas blancas en la lengua y la cara interna de las mejillas, acompañadas de dolor, disfagia y posibles alteraciones en la percepción del gusto (24).

Factores de riesgo: La aparición de la candidiasis oral está relacionada con varios factores de riesgo, como las inmunodeficiencias (como el VIH/SIDA), los trastornos metabólicos (como la diabetes) y los tratamientos como la

quimioterapia y la radioterapia, que son especialmente importantes para los pacientes con cáncer (25).

Diagnóstico y Tratamiento: El diagnóstico de la candidiasis oral se basa en el examen clínico y el cultivo microbiológico a partir de frotis orales. Los avances recientes incluyen métodos basados en la PCR para una identificación más precisa de las especies de *Candida* spp (26). El tratamiento primario de la candidiasis oral consiste en agentes antifúngicos como la nistatina, el fluconazol y el clotrimazol. Es imprescindible abordar los factores de riesgo subyacentes al mismo tiempo para un tratamiento eficaz (27).

Las medidas preventivas incluyen el mantenimiento de la higiene bucal, el empleo de terapias probióticas y la realización de consultas dentales periódicas, especialmente en el caso de pacientes con cáncer que reciben radioterapia (28). En los pacientes oncológicos sometidos a radioterapia, en particular por neoplasias malignas de cabeza y cuello, el tratamiento de la candidiasis oral es crucial debido a su función inmunitaria comprometida y a su mayor susceptibilidad a las infecciones (29).

4.5 Relación entre radioterapia y mayor riesgo de candidiasis oral

La radioterapia puede provocar cambios profundos en la mucosa oral, las glándulas salivales y el microambiente oral. Efectos secundarios como mucositis, xerostomía y cambios en la flora bucal, debidos principalmente al debilitamiento de la flora competitiva natural de la cavidad bucal y al compromiso del sistema inmunitario (30). La mucositis es una inflamación de la mucosa que provoca ulceración y dolor. La xerostomía es el resultado del deterioro de la función de las glándulas salivales y la reducción de la producción de saliva, lo que a su vez facilita la proliferación de hongos, incluidos los de la especie *Candida* spp (31,32).

Candidiasis oral en pacientes con cáncer: En los pacientes con cáncer, la candidiasis oral puede manifestarse como manchas blancas, enrojecimiento y dolor en la boca. El diagnóstico de esta afección puede ser complejo debido a la

superposición de síntomas con otras complicaciones inducidas por la radioterapia (33). El tratamiento de la candidiasis oral en estos pacientes presenta retos únicos, que requieren un enfoque multidisciplinar en el que participen oncólogos, dentistas y otros profesionales sanitarios para un tratamiento eficaz (34). Las estrategias de prevención y tratamiento se centran en una higiene bucal meticulosa, intervenciones antifúngicas y evaluaciones dentales periódicas. La aplicación de estas estrategias, junto con la atención integral por parte de un equipo médico diverso, es clave para controlar y evitar la candidiasis oral en pacientes que reciben radioterapia (33).

5 *Justificación e Hipótesis:*

5.1 **Justificación: Importancia del estudio de la candidiasis oral en pacientes radioterápicos con cáncer de cabeza y cuello**

La candidiasis oral (CO) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia presenta un impacto crítico en su calidad de vida, estado nutricional y salud general. Las infecciones por *Candida* spp causan dolor, sensación de quemazón, alteración del gusto y un mayor riesgo de infección sistémica, lo que complica los protocolos de tratamiento del cáncer (29). A pesar del reconocimiento de la prevalencia de la *Candida* spp en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, existe una laguna en el conocimiento exhaustivo de las tasas exactas de prevalencia, la diversidad de especies de *Candida* spp y el alcance total del impacto de la cándida *Candida* spp en los resultados de salud.

Un conocimiento más profundo de la prevalencia y los factores de riesgo de la CO puede orientar la mejora de las estrategias de prevención, detección precoz y tratamiento. El papel de los antifúngicos como agentes profilácticos, todavía sigue siendo un tema de debate permanente que podría comprenderse mejor mediante estudios de prevalencia exhaustivos.

Educación del paciente y protocolo de cuidados: Los hallazgos pueden mejorar la educación del paciente mediante la promoción de prácticas eficaces de autocuidado. La adaptación de los protocolos de atención a la luz de estos hallazgos también puede conducir a mejores resultados para los pacientes.

Colaboración interdisciplinar: La investigación subraya la necesidad de esfuerzos de colaboración entre oncólogos, dentistas y otros profesionales sanitarios, garantizando un enfoque holístico de la atención al paciente con cáncer de cabeza y cuello.

Indicaciones para futuras investigaciones: Este estudio puede identificar áreas para futuras investigaciones, incluida la investigación de medidas preventivas, opciones de tratamiento alternativas y estrategias para el asesoramiento de pacientes sobre salud bucodental en la atención oncológica.

ODS: Este estudio se enmarca en el Objetivo de Desarrollo Sostenible número 3: "Garantizar una vida saludable y promover el bienestar para todos en todas las edades". Una mejor gestión de la periodontitis, incluyendo la consideración del papel potencial del microbioma, puede tener implicaciones positivas en la salud bucodental y el bienestar de los pacientes. Este estudio contribuye al objetivo de promover una vida saludable y a la realización de la Agenda 2030.

5.2 Hipótesis

En pacientes tratados con radioterapia para un cáncer de cabeza y cuello, la colonización por *Candida* spp y la prevalencia de candidiasis oral aumenta durante el tratamiento, además la mayoría de las colonizaciones se deben al género *C. albicans*.

6 Objetivos

Objetivo general: Medir la prevalencia de *Candida* spp y candidiasis oral en pacientes tratados con radioterapia para un cáncer de cabeza y cuello.

Objetivo específico: Establecer que cepas de *Candida* spp coloniza y en qué proporción.

7 Material y Método

Se realizó una revisión sistemática: estudio descriptivo mediante el cual se analizaron artículos de diferentes bases de datos. Esta revisión sistemática se realizó en la Universidad Europea de Valencia (España) siguiendo la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

7.1 Pregunta PICO

El primer paso de la realización de este estudio es la elaboración de una pregunta de investigación, “PICO”

- P (Población): A quien me estoy refiriendo
→ **Pacientes con cáncer de cabeza y cuello**
- I (Intervención): De que actuación estoy hablando
→ **Radioterapia**
- C (Comparación):
→ **Antes, durante, después de la radioterapia**
- O (Outcomes / Resultados): Que variable estamos mirando
→ **Colonización por *Candida* spp y su género y prevalencia de candidiasis oral.**

Pregunta PICO: En paciente con cáncer de cabeza y cuello, cual es la prevalencia de los géneros *Candida* spp y de candidiasis oral, antes, durante y después de una radioterapia

7.2 Fuentes de información y estrategia de búsqueda de datos

Para esta búsqueda se utilizaron bases de datos disponibles a través del portal de la biblioteca de la universidad: PubMed; Scopus, Web of Science. Búsqueda realizada con las palabras claves siguientes:

Tabla 1: Palabras claves usadas para la búsqueda bibliográfica:

P	I	O
Head and Neck Neoplasms (MESH) OR Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (MESH) OR Head Tumor OR Neck tumor OR Oral cancer OR Carcinoma Squamous cell AND Oral	Radiotherapy (MESH) OR Chemotherapy OR Antineoplastic Chemotherapy OR Antineoplastic Agents (MESH)	<i>Candida</i> (MESH) AND Prevalence (MESH) OR Presence OR Carriage OR Concentration OR Colonization OR
((((head and neck neoplasms) OR (squamous cell carcinoma of head and neck)) OR (head tumor)) OR (neck tumor)) OR (oral cancer)) OR ((carcinoma squamous cell) AND (oral))	(((radiotherapy) OR (chemotherapy)) OR (antineoplastic chemotherapy)) OR (antineoplastic agents)	((((prevalence) OR (presence)) OR (carriage)) OR (concentration)) OR (colonization)) AND (<i>candida</i>)

Fuente: elaboración propia.

Pubmed: ("head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "head and neck neoplasms"[All Fields] OR ("squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR ("squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields] AND "head"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[All Fields]) OR (("head"[MeSH Terms] OR

"head"[All Fields]) AND ("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumourous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "tumors"[All Fields])) OR ("head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "head and neck neoplasms"[All Fields] OR ("neck"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "neck tumor"[All Fields]) OR ("mouth neoplasms"[MeSH Terms] OR ("mouth"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "mouth neoplasms"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "oral cancer"[All Fields]) OR (("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "carcinoma squamous cell"[All Fields]) AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields])))) AND ("radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapies"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "radiotherapy s"[All Fields] OR ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields]) OR (("antineoplastic agents"[Pharmacological Action] OR "antineoplastic agents"[MeSH Terms] OR ("antineoplastic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antineoplastic agents"[All Fields] OR "antineoplastic"[All Fields] OR "antineoplastics"[All Fields]) AND ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields])) OR ("antineoplastic agents"[Pharmacological Action] OR "antineoplastic agents"[MeSH Terms] OR ("antineoplastic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antineoplastic agents"[All Fields])) AND (("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms] OR "prevalance"[All Fields] OR "prevalences"[All Fields] OR "prevalence s"[All Fields] OR

"prevalent"[All Fields] OR "prevalently"[All Fields] OR "prevalents"[All Fields] OR ("presence"[All Fields] OR "presences"[All Fields]) OR ("carriage"[All Fields] OR "carriages"[All Fields]) OR ("concentrate"[All Fields] OR "concentrated"[All Fields] OR "concentrates"[All Fields] OR "concentrating"[All Fields] OR "concentration"[All Fields] OR "concentrations"[All Fields]) OR ("colonisation"[All Fields] OR "colonisations"[All Fields] OR "colonise"[All Fields] OR "colonised"[All Fields] OR "coloniser"[All Fields] OR "colonisers"[All Fields] OR "colonises"[All Fields] OR "colonising"[All Fields] OR "colonization"[All Fields] OR "colonizations"[All Fields] OR "colonize"[All Fields] OR "colonized"[All Fields] OR "colonizer"[All Fields] OR "colonizers"[All Fields] OR "colonizes"[All Fields] OR "colonizing"[All Fields])) AND ("candida"[MeSH Terms] OR "candida"[All Fields] OR "candidae"[All Fields] OR "candidas"[All Fields]))

Scopus: TITLE-ABS-KEY((((((prevalence) OR (presence)) OR (carriage)) OR (concentration)) OR (colonization)) AND (candida)) AND (((radiotherapy) OR (chemotherapy)) OR (antineoplastic chemotherapy)) OR (antineoplastic agents)) AND ((((((head and neck neoplasms) OR (squamous cell carcinoma of head and neck)) OR (head tumor)) OR (neck tumor)) OR (oral cancer)) OR ((carcinoma squamous cell) AND (oral))))

WOS: (((((head and neck neoplasms) OR (squamous cell carcinoma of head and neck)) OR (head tumor)) OR (neck tumor)) OR (oral cancer)) OR ((carcinoma squamous cell) AND (oral)) (Topic) AND (((radiotherapy) OR (chemotherapy)) OR (antineoplastic chemotherapy)) OR (antineoplastic agents) (Topic) AND (((prevalence) OR (presence)) OR (carriage)) OR (concentration)) OR (colonization)) AND (candida) (Topic)

7.3 Criterios de elegibilidad

Inclusión:

- Artículos de investigación publicados entre 2003 y 2023.
- Tipo de estudio: estudios observacionales, series de casos, ensayos clínicos, estudios transversales.
- Artículos en adecuación con el tema: midan la prevalencia de *Candida* spp en la cavidad oral o candidiasis oral, antes, durante o después de la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
- Artículos publicados en inglés o español.
- Estudios con un grupo control sin tumor de cabeza o cuello.

Exclusión:

- Estudios cuyo texto completo no sea accesible por conexión institucional.
- Artículos con datos imposibles de usar (grafico solo...)
- Artículos que miden la prevalencia con varios métodos de diagnóstico sin presentar la colonización global incluyendo todas las muestras.
- No seguimiento de los pacientes (población antes de la RT diferentes de después de la RT)

7.4 Selección de los estudios

El proceso de selección de artículos fue realizado por 1 revisor. Inicialmente, se eliminaron los artículos duplicados mediante la herramienta integrada por el software de gestión de referencias ZOTERO.

En segundo lugar, sobre la lista de artículos obtenidos, se realizó un cribado detallado de cada artículo. Los artículos se eliminaron basándose en el título del estudio, el resumen o tras una lectura completa del artículo si no cumplía los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente:

1. **Título:** eliminar artículos irrelevantes.
2. **Resumen / Abstracto:** si no corresponde el tipo de estudio u otro criterio.

3. **Texto completo:** verificación de la elegibilidad y extracción de los datos de interés si se permite.

7.5 Extracción de datos

Se utilizará un formulario estandarizado de extracción de datos para recoger la información pertinente de cada estudio. El formulario incluirá:

- Detalles del estudio (autor, año, país).
- Diseño del estudio (por ejemplo, longitudinal, transversal).
- Características de los participantes (tamaño de la muestra, edad media, sexo) y número de controles.
- Tipo de cáncer y localización de los tumores.
- Tipo y dosis de radioterapia, si se utilizó sola o en combinación con quimioterapia / cirugía.
- Muestras utilizadas para el análisis del microbioma.
- Resultados: prevalencia de *Candida* o candidiasis orales.
- Resultados accesorios: tipo de especies de *Candida* spp presentes.
- Ubicación del centro de estudio al origen del artículo.

7.6 Valoración de la calidad

La evaluación de la calidad de los artículos seleccionados utilizará la guía **STROBE** (STRENGTHENING THE REPORTING OF OBSERVATIONAL STUDIES IN EPIDEMIOLOGY) ya que permite la valoración de los estudios experimentales y observaciones:

Freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>.

Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

Tras responder a las preguntas, se determinó si el estudio era de calidad alta, media o baja para proceder a su inclusión o exclusión. En función de si tenía una respuesta positiva, parcial o negativa en cada apartado, se clasificó según su calidad. Una tabla de resumen del proceso de evaluación de sesgos esta disponible en la parte resultados.

Todos los artículos de selecciones han recibido buenas puntuaciones en las valoraciones de sesgos.

7.7 Síntesis de datos

Los resultados se presentarán en el siguiente formato: en primer lugar, un resumen de la investigación bibliográfica, acompañado de un diagrama de flujo. En segundo lugar, se presentará el trabajo de investigación de la publicación científica.

Una vez procesada la investigación bibliográfica, se examinarán los resultados de cada estudio y se presentarán en forma de 4 tablas acompañadas de gráficos:

- Una tabla con los datos epidemiológicos combinados de los distintos estudios.
- Una tabla de la prevalencia de *Candida* spp / candidiasis oral, antes / durante / después de la radioterapia.
- Una tabla de las especies de *Candida* spp presentes en la cavidad oral.
- Una tabla de las muestras utilizadas en los distintos estudios.

8 Resultados

8.1 Búsqueda bibliográfica

Tras una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science se identificaron un total de 402 artículos tras eliminación de los duplicados. El número de artículos obtenidos para cada base de datos se muestra en la tabla siguiente:

Tabla 2: Resultado de la búsqueda bibliográfica por bases de datos:

	PubMed	Scopus	Web of Science
Antes de la eliminación de duplicado	162	167	274
Después de la eliminación de duplicado	402		

Tras el cribado, se descartaron diferentes artículos por no cumplir los criterios de elegibilidad, y se ha añadido un artículo con referencias cruzadas. De los 402 artículos, 313 se eliminaron únicamente por el título o el artículo. Estos artículos comprenden principalmente búsquedas que tienen una palabra clave en común con el tema estudiado, pero que no tratan de él. Cabe señalar que 5 artículos simplemente no pudieron recuperarse, ya sea porque el acceso al artículo es limitado o porque ya no se publica (las referencias y el DOI ya no enlazan con la página del artículo). Tras una lectura cuidadosa para validar la inclusión de artículos y la extracción de datos para la revisión sistemática, se seleccionaron un total de 13 artículos. Todo el proceso de selección de artículos se detalla en el siguiente diagrama de flujo.

Por tanto, los estudios seleccionados fueron 13 artículos a los cuales se les pasó una escala para evaluar la calidad metodológica mediante la guía STROBE.

8.2 Diagrama de Flujo

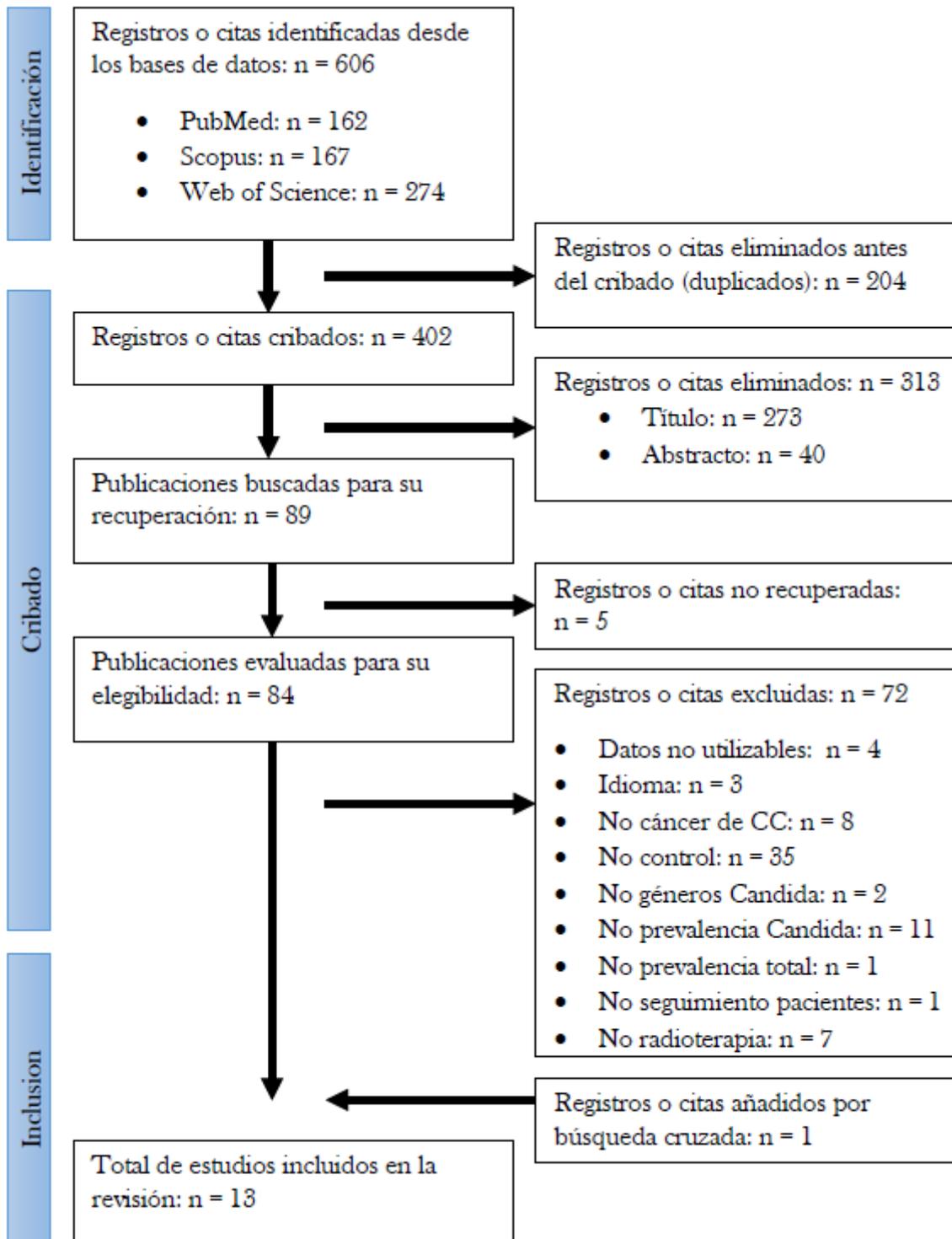


Figura 1: Diagrama de flujo de selección de los artículos.

Fuente: elaboración propia.

8.3 Características de los estudios revisados

La siguiente tabla presenta los diferentes artículos seleccionados, con el nombre del autor, el tipo de estudio, el año de publicación y la ubicación del centro de estudio/hospital que realizó el estudio. Se indican los tipos de estudio utilizados para la revisión sistemática. Cabe señalar que, de los 13 estudios, todos eran estudios observacionales de casos y controles (100%), ya fueran estudios transversales o de cohortes.

Tabla 3: Características de los artículos seleccionados

Referencia del artículo	Artículo y autor	Tipo de estudio	Año de publicación	Ubicación
(35)	Almståhl A, Wikström M, Fagerberg-Mohlin B. Microflora in oral ecosystems in subjects with radiation-induced hyposalivation. Oral Diseases. 2008 Sep;14(6):541–9.	Estudio observacional transversal	2008	Europa
(36)	Azima Hanin SM, Dharman S, Smiline Girija AS. Association of salivary microbes with oral mucositis among patients undergoing chemoradiotherapy in head and neck	Estudio observacional de cohortes	2022	Asia

	<p>cancer: A hospital-based prospective study. Journal of International Oral Health. 2022;14(1):53–60.</p>			
(37)	<p>Bajracharya B, Bhattacharyya S, Poudel P. Prevalence of <i>Candida</i> Species in the Oral Cavity of Oral Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. ANNALS OF KING EDWARD MEDICAL UNIVERSITY LAHORE PAKISTAN. 2019 Jun;25(2).</p>	<p>Estudio observacional transversal</p>	2019	Asia
(38)	<p>Dambrosio D, Svidzinski TIE, Svidzinski AE, Dalalio MMO, Moliterno RA. Radiotherapy effect on frequency of <i>Candida spp.</i> and on virulence of <i>C. albicans</i> isolated from the oral cavity of head and neck cancer patients. Revista de</p>	<p>Estudio observacional de cohortes</p>	2009	América del Sur

	<p>Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada. 2009;30(2):153–9.</p>			
(39)	<p>de Freitas EM, Nobre SAM, Pires MB de O, Faria RVJ, Batista AUD, Bonan PRF. Oral <i>Candida</i> species in head and neck cancer patients treated by radiotherapy. <i>Auris Nasus Larynx</i>. 2013 Aug;40(4):400–4.</p>	<p>Estudio observaciona l transversal</p>	2013	<p>America del Sur</p>
(40)	<p>Deng Z, Kiyuna A, Hasegawa M, Nakasone I, Hosokawa A, Suzuki M. Oral candidiasis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. <i>OTOLARYNGOLOGY -HEAD AND NECK SURGERY</i>. 2010 Aug;143(2):242–7.</p>	<p>Estudio observaciona l de cohortes</p>	2010	<p>Asia</p>
(41)	<p>Freitas EM de, Monteiro LC, Fernandes MB da S, Martelli Junior H, Bonan PRF, Nobre</p>	<p>Estudio observaciona l transversal</p>	2015	<p>America del Sur</p>

	SAM. Antifungal susceptibility in vitro determined by the Etest® for <i>Candida</i> obtained from the oral cavity of irradiated and elderly individuals. Braz Dent J. 2015;26(2):99–104.			
(42)	Gaetti-Jardim E, Jardim ECG, Schweitzer CM, da Silva JCL, Oliveira MM, Masocatto DC, et al. Supragingival and subgingival microbiota from patients with poor oral hygiene submitted to radiotherapy for head and neck cancer treatment. Arch Oral Biol. 2018 Jun;90:45–52.	Estudio observacional de cohortes	2018	América del Sur
(43)	Jain M, Shah R, Chandolia B, Mathur A, Chauhan Y, Chawda J, et al. The Oral Carriage of <i>Candida</i> in Oral Cancer Patients of Indian Origin Undergoing	Estudio observacional transversal	2016	Asia

	Radiotherapy and/or Chemotherapy. J Clin Diagn Res. 2016 Feb;10(2):ZC17–20.			
(44)	Martinez AC, Silva IMV, Berti Couto SA, Gandra RF, Rosa EAR, Johann ACBR, et al. Late Oral Complications Caused by Head and Neck Radiotherapy: Clinical and Laboratory Study. J Oral Maxillofac Res. 2020;11(3):e3.	Estudio observaciona l transversal	2020	America del Sur
(45)	Ramla S, Sharma V, Patel M. Influence of cancer treatment on the <i>Candida albicans</i> isolated from the oral cavities of cancer patients. Support Care Cancer. 2016 Jun;24(6):2429–36.	Estudio observaciona l transversal	2016	Africa
(46)	Shrestha M, Boaz K, Srikant N, Shakya A. An assessment of candidal colonization and species differentiation in head and neck cancer patients receiving	Estudio observaciona l de cohortes	2014	Asia

	radiation. J Nepal Health Res Counc. 2014;12(28):156–61.			
(47)	Soni P, Parihar RS, Soni LK. Opportunistic microorganisms in oral cavity according to treatment status in head and neck cancer patients. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017;11(9):DC14–7.	Estudio observaciona l transversal	2017	Asia

Fuente: Elaboración propia.

8.4 Evaluación de sesgos con la guía STROBE

Los principales puntos débiles de los artículos seleccionados son:

- Los sesgos del estudio no fueron bien identificados por el autor y no se establecieron medidas para reducirlos. Sólo se utilizaron criterios de exclusión basados en factores de riesgo de candidiasis, sin que se especifique que estos criterios de exclusión tienen esta función: malos hábitos (tabaquismo/alcoholismo), si el haz de radioterapia afecta a las glándulas salivales, si los pacientes han tomado medicación antibiótica o antifúngica en los últimos meses, si los pacientes llevan dentadura postiza o si tienen un número bajo de dientes en la boca.
- Otro punto débil de los artículos seleccionados es la justificación del tamaño de la muestra utilizada. Lo ideal sería calcular el tamaño de la muestra en función de los factores de colonización y de la frecuencia de aparición de candidiasis en personas tratadas con radioterapia. Pero, en realidad, la mayoría de los centros sanitarios que realizaron los estudios eligieron un período arbitrario para reclutar el mayor número posible de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. Por tanto, el tamaño de la muestra no venía dictado por una norma estadística, sino por el número de pacientes presentes que cumplían los criterios de inclusión.
- Por último, el tercer punto débil de los artículos seleccionados es su falta de transparencia sobre quién financió los estudios. De los 13 artículos, sólo 7 indican explícitamente si han recibido o no financiación.

Tabla 4: Tabla de evaluación de Sesgo según la Guía STROBE

	Artículos	Almsta hl et al.	Azim a et al.	Bajracha rya et al.	Dambro so et al.	De Freita s et al.	Den g et al.	Freita s et al.	Gaetti - Jardi m et al.	Jain et al.	Martin ez et al.	Raml a et al.	Shrest ha et al.	Soni et al.
	Puntos STROBE													
Introducción	1. Título y resumen	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	2. Contexto / Fundament os	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	3. Objetivos	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Métodos	4. Diseño del estudio	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	5. Contexto	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	6. Participant es	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Resultados	7. Variables	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	8. Fuente de datos / medidas	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	9. Sesgos	No	No	No	No	Partially	No	Partially	No	No	Partially	No	No	No
	10. Tamaño muestras	Partially	Partially	Partially	Partially	Partially	Yes	Partially	No	No	Partially	Partially	No	Partially
	11. Variables cuantitativas	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes
	12. Métodos Estadísticos	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	13. Participantes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

	14. Datos descriptivos	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	15. Datos de variables de resultados	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	16. Resultados principales	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	17. Otros análisis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No
Discusión	18. Resultados claves	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	19. Limitaciones	No	Yes	Partially	Yes	No	Yes							

20. Interpretación	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes							
21. Generalidades	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	No	Yes						
22. Financiación	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Partially	Yes	No	Yes	No	Yes

Fuente: Elaboración propia.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

8.5 Datos de interés

En la sección siguiente se presentan los datos brutos extraídos de cada artículo. Los datos se han agrupado en 4 tablas. Las casillas marcadas con «_» significan que el artículo no facilita la información.

Una primera tabla epidemiológica informa sobre el número de pacientes, número de controles, proporción de varones, edad media, tipos histológicos y localizaciones de los tumores a tratar, y por último información sobre la técnica de tratamiento, si se utilizó radioterapia sola o combinada con otra técnica (quimioterapia o cirugía o ambas) y la dosis media administrada a los pacientes (expresada en Gray: Gy).

Una segunda tabla agrupa los datos sobre la prevalencia de candidiasis oral (infección fúngica con signos clínicos y una prueba de cultivo de *Candida* spp positiva) y la prevalencia de colonización de la cavidad oral por *Candida* spp. (Al menos una cepa de *Candida* spp).

La tercera tabla se centra en qué cepas de *Candida* spp se detectan cuando la colonización es positiva. Para esta tabla y la anterior (prevalencia), se realizó una categorización temporal en relación con el evento desencadenante estudiado, la radioterapia. Así, los datos se clasificaron en tres grupos:

- Medición realizada ANTES del tratamiento radioterápico: antes de la primera sesión.
- Medición realizada DURANTE el tratamiento de radioterapia: desde la primera sesión hasta justo después de la última sesión, ya que no permite un tiempo de recuperación de las defensas del cuerpo humano y del microbiota sano.
- Medición realizada POSTERIORMENTE al tratamiento de radioterapia, mínimo 6 meses después de la última sesión.

Por fin, una última tabla ofrece información sobre las muestras que se tomaron para los cultivos fúngicos. En un artículo titulado «Técnicas combinadas» se utilizaron simultáneamente muestras del dorso de la lengua, de la mucosa oral, de la placa supragingival y del líquido crevicular.

8.5.1 Tabla datos Epidemiológicos

Los artículos seleccionados incluyen tamaños de muestra que oscilan entre los 13 pacientes del artículo de Almstahl et al. (2008) y los 55 pacientes del artículo de Martinez et al. (2020) y Soni et al. (2017). La mayoría de los pacientes son hombres mayores de 50 años que presentan un COCE (Carcinoma Oral de Células Escamosas) en la cavidad oral, la faringe y la laringe.

Todos los pacientes recibieron tratamiento radioterápico, con o sin tratamiento quirúrgico o quimioterápico, o ambos. La dosis media de irradiación en Gray fue de unos 60Gy administrada en general por sesiones de 180-200 cGy cinco veces por semana. Todos estos pacientes se compararon con grupos de control sin cáncer de cabeza y cuello y que no recibían radiaciones ionizantes.

En el artículo de Jain et al. (2016) los datos epidemiológicos se presentan en común para dos grupos de estudio: los que reciben radioterapia y los que reciben quimioterapia, por lo que no es posible separarlos. En consecuencia, la edad media y la proporción de hombres y mujeres se incluyeron en el resumen de los datos, pero la localización tumoral de los 20 pacientes del grupo de radioterapia se clasificó como no identificada.

Tabla 5: Características epidemiológicas de los estudios seleccionados

Artículos	Número de pacientes	Número de controles	Proporción de hombres	Edad	Tipo de cáncer	Localización del tumor	Técnica: RT solo o combinado a CX/CT	Dosis media de irradiación (Gy)
Almstahl et al.	13	13	69%	53	12 COCE, 1 mucoepid	Tonsil 10, Lengua 2,	Solo	67,98

					ermoid carcinoma	nasopharynx 1		
Azima et al.	21	8	62%	64	–	–	Combinado	–
Bajracharya et al.	60	60	73%	57,7	–	lengua 19, vestibulo buccal 15, suelo Lg 7, vestibulo labial 4, trigono retromolar 4, otros 11	Combinado	55,26
Dambroso et al.	21	24	81%	54,7	COCE	cuerda vocal 1, paladar duro 1, supraglotis 2, hypopharynx 1, retromolar 1, larynx 7, parotid 1, suelo de la lengua	Solo	57,94

						4, lengua 1, labio inf 1, mucosa yugal 1		
De Freitas et al.	29	63	79%	61, 8	–	Pharynx 7, Oral floor 3, Tongue 3, Gingival border 5, Larynx 2, Facial skin 4, otros 5	Solo	23,4
Deng et al.	46	18	96%	55, 2	–	orophar ynx 9, hypopha ryn timer 9, nasopha ryn timer 4, oral cavity 4, maxillar y sinus 2, larynx 17, external canal 1	73,91% combin ado, 26,09% solo	68,52

Freitas et al.	29	63	83%	61,4	–	–	Solo	–
Gaetti-Jardim et al.	28	28	71%	56,2	26 COCE, 1 acinar cell carcinoma, 1 basal cell carcinoma	–	57,1% Combinado, 42,9% solo	62,33
Jain et al.	30	50	80%	48,56	COCE	–	53,33% Combinado, 46,67% Solo	–
Martinez et al.	55	55	78%	60	47 COCE, 8 otros	Cavidad oral 14, Oropharynx 17, Larynx 16, Hypopharynx 2, Salivary glands 5, Unknown 1	90,9% Combinado, 9,1% solo	–
Ramla et al.	50	49	–	–	–	–	Solo	–
Shrestha et al.	30	15	77%	64,63	–	–	Solo	60

Soni et al.	55	50	73%	—	47,2% COCE (26), 29 no id°	25,5% larynx (14), 20% pharynx (11), 30 no Id	Combinado	—
-------------	----	----	-----	---	-------------------------------------	---	-----------	---

Fuente: elaboración propia.

8.5.2 Tabla Prevalencia de Candidiasis Oral y Colonización Oral por *Candida* spp.

La siguiente tabla muestra los resultados ofrecidos por cada estudio sobre la prevalencia (existencia en el momento de la medición) de Candidiasis oral y colonización de la cavidad oral por al menos una cepa de *Candida* spp. Existen columnas para los controles en las secciones «Durante» y «Después» del tratamiento, pero no hay datos asociados a ellas, ya que los controles no recibieron tratamiento de radioterapia.

En el artículo de Shrestha et al. (2014), la prevalencia de colonización y de la cepa *C. albicans* fue del 100% en una población de 30 pacientes. Hemos decidido conservar únicamente los datos sobre otras cepas de *Candida* spp de este artículo, para no incluir esta sensibilidad extremadamente alta para la cepa *C. albicans*. Por la misma razón, en el análisis de los datos tampoco se tuvo en cuenta la prevalencia global de *Candida* spp.

Es posible observar una colonización por *Candida* spp de entre el 8% y el 55%, dependiendo del estudio, en el grupo de control, con mediciones similares en los pacientes antes de recibir su tratamiento. Aunque menor, también es posible observar la presencia de infección con signos clínicos de «Candidiasis» antes del inicio del tratamiento, tanto en los controles como en los pacientes.

Durante el tratamiento, la prevalencia de *Candida* spp y candidiasis en los pacientes osciló entre el 56-90% y el 39-93% respectivamente, antes de volver a valores más bajos 6 meses después, entre 53-70% y 14-27% respectivamente.

Tabla 6: Prevalencia de Candidiasis Oral y Colonización por *Candida* spp en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia.

Leyenda: C Colo = Controles Colonizados; C Cand = Prevalencia de Candidiasis en los controles; P Colo = Pacientes Colonizados; P Cand = Prevalencia de Candidiasis en los pacientes.

Artículo	Antes				Durante			Post: ≥ 6 mes		
	C Colo	C Cand	P Colo	P Cand	C	P Colo	P Cand	C	P Colo	P Cand
Almståhl et al.	15,4 %	0%	–	0%	/	–	–	/	53,8 %	0,0%
Azima et al.	8,3%	–	–	–	/	–	–	/	–	–
Bajracharya et al.	20,0 %	8,3%	–	–	/	90,0 %	66,6 %	/	–	–
Dambroso et al.	33,3 %	–	45,5 %	–	/	81,0 %	–	/	–	–
de Freitas et al.	54,0 %	9,5%	–	–	/	58,6 %	41,4 %	/	–	–
Deng et al.	55,6 %	–	54,3 %	–	/	–	39,1 %	/	–	–
Freitas et al.	–	–	–	–	/	58,4 %	–	/	–	–
Gaetti-Jardim et al.	–	–	–	0,0%	/	–	42,9 %	/	–	14,3 %
Jain et al.	20,0 %	0,0%	–	–	/	66,7 %	43,3 %	/	–	–
Martinez et al.	10,9 %	18,2 %	–	–	/	–	–	/	70,9 %	27,3 %
Ramla et al.	42,9 %	–	–	–	/	56,0 %	–	/	–	–

Shrestha et al.	–	0,0%	–	16,7 %	/	–	93,3 %	/	–	–
Soni et al.	20,0 %				/	63,6 %		/		

8.5.3 Tabla de la Colonización Oral por los diferentes Géneros de *Candida* spp.

La siguiente tabla utiliza la misma construcción que la tabla de prevalencia, pero se centra en la identificación de las cepas responsables de un cultivo positivo de *Candida* spp en la población estudiada.

Para cada cepa de *Candida* spp, se presentan 4 columnas, que representan las mediciones en C: Control y en los pacientes A: Antes, D: Durante y P: Post-tratamiento.

Tabla 7: Colonización de la cavidad oral por las diferentes cepas de *Candida* spp en pacientes con cancer de cabeza y cuello tratados por radioterapia.

Leyenda: C= Control, A= Antes, D= Durante, P= Post tratamiento (min 6 meses).

Articulo	<i>C. albicans</i>				<i>C. tropicalis</i>				<i>C. glabrata</i>				<i>C. parapsilosis</i>				<i>C. krusei</i>				<i>C. kefir</i>				<i>C. dublinensis</i>				<i>C. guillermoidii</i>							
	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P				
Alms táhl et al.	15			53																																
	,4			,8																																
	%			%																																
Azim a et al.		14	71			9,	57																													
	–	,3	,4		–	5	,1																													
		%	%			%	%																													
Bajr acha rya et al.	20		55		0,		18		0,		6,						0,		10																	
	,0		,0		0		,3		0		7						0		,0																	
	%		%		%		%		%		%						%		%																	
Dam bros	29	18	28		4,	9,	14		0,	18	14		0,	0,	14		0,	0,	9,		0,		4,													
	,2	,2	,6		2	1	,3		0	,2	,3		0	0	,3		0	0	5		0	–	8													
	%	%	%		%	%	%		%	%	%		%	%	%		%	%	%		%	%	%													

o et al.																
de Freitas et al.	42,6%	16,2%	3,7%	27,0%	9,3%	8,1%	11,1%	16,2%	5,6%	5,4%	1,9%	8,1%	1,9%	5,4%	7,4%	2,7%
Deng et al.	–	32,6%														
Freitas et al.	70,3%	16,7%	0,0%	25,0%			10,8%	16,7%							8,1%	0,0%
Gaetti-Jardim et al.	25,0%	82,1%	3,6%	10,7%	14,3%	21,4%	3,6%	3,6%	0,0%	3,6%	0,0%	3,6%	0,0%	10,7%		
Jain et al.	14,0%	6,7%	0,0%	36,7%					0,0%	6,7%						

Martinez et al.	5,5%	45,5%	1,8%	9,1%	0,0%	1,8%		1,8%	3,6%	1,8%	0,0%		0,0%	7,3%
Ramla et al.	42,9%	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Shrestha et al.	-	-	0,3%	3,3%	0,3%	3,3%	0,6%	10,0%	0,10%	10,0%				
Soni et al.	-	7,3%	-	27,3%	-	7,3%	-	3,6%	-	3,6%			7,3%	3,6%

Fuente: elaboración propia

8.5.4 Tabla de las Muestras usadas por cada artículo

Por último, presentamos las muestras utilizadas para el cultivo de hongos en cada artículo. La comunidad científica utiliza muchas técnicas diferentes para recoger estas cepas, siendo la principal el enjuague bucal con una solución salina, pero existen muchos otros protocolos. Discutiremos las limitaciones de este estudio en la sección Discusión, pero vale la pena señalar que no existe un protocolo estándar para tomar muestras orales. Algunos estudios no intentan medir la colonización sin signos clínicos y sólo realizan frotis de mucosa cuando aparecen signos clínicos, en cuyo caso los frotis de lesión parecen ser los más adecuados, pero para la medición general de la colonización por *Candida* spp de la cavidad oral se utilizan diferentes protocolos.

Tabla 8: Muestras usadas por cada artículo para la realización de medidas de prevalencia.

Artículos	Almstahlet al.	Azimet al.	Bajracharya et al.	Dambrosio et al.	De Freitas et al.	Deng et al.	Freitas et al.	Gaetti et al.	Jain et al.	Martinez et al.	Ramla et al.	Shrestha et al.	Soni et al.
Saliva		X			X								
Oral rinse				X						X	X	X	X
Oral swab			X			X	X						
Otros								X	X				
Técnicas combinadas	X												

Fuente: elaboración propia.

8.6 Síntesis de datos

En esta sección, los datos se recopilan y agrupan para mostrar una tendencia en la prevalencia y colonización. Por lo tanto, las tablas siguientes son simplemente una interpretación de los datos presentados anteriormente.

8.6.1 Epidemiología

El total de 13 artículos seleccionados representa una muestra total de 467 pacientes y 496 controles. La gran mayoría de los pacientes incluidos en los estudios eran hombres (76,85%) mayores de 50 años. La dosis media administrada fue cercana a los 60 Gy, distribuida mayoritariamente en sesiones de 180-200 cGy 5 veces por semana. En cuanto al tipo de tumor, la mayoría parecían ser COCE (n= 162), aunque la mayoría de los estudios no especificaban la naturaleza de los tumores tratados (n= 294). También se recopiló la localización de los tumores, las zonas más afectadas son, en orden descendente: la faringe, la laringe, la cavidad oral y la lengua. Del total de pacientes analizados, no fue posible establecer la localización del tumor en 20 de ellos debido a diferencias en cuanto al tratamiento que habían recibido (CT y RT), Jain et al (poner número de referencia, quitar nombre autor).

Tabla 9: Síntesis de la información epidemiológica de los resultados seleccionados.

	Total	Media (desviación estándar)
Número de pacientes	467	35,92 (15,29)
Número de controles	496	38,15 (20,78)
Proporción de hombres: %	76,85 (0,08)	
Edad	57,93 (4,96)	

Dosis de irradiación (Gy)	56,59 (15,49)
Técnica de tratamiento: n= (%)	Solo: 215 Combinado: 252
Tipo de cáncer	COCE: 162 Otros: 11 No identificado: 294
Localización del tumor	Base de la Lengua: 11 Lengua: 25 Cavidad oral: 47 Supraglotis: 2 Tonsil: 10 Larynx: 56 Pharynx: 61 Gl. Salivales: 6 Labio inf: 1 Sinus maxilar: 2 Encía: 5 Piel de la cara: 4 Cuerdas vocales: 1 Canal externo: 1 Otros: 17 No identificados: 218

Fuente: elaboración propia.

8.6.2 Prevalencia de Candidiasis Oral y Colonización por *Candida* spp.

Todos los resultados presentados en esta sección utilizan una media ponderada según el peso del artículo, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra observada por cada estudio.

Observación previa al tratamiento: en los controles, la colonización media de la cavidad oral por al menos una cepa de *Candida* spp fue del 28,5%, frente al 51,6% en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La diferencia en la prevalencia de candidiasis entre los dos grupos fue mucho menor, del 8,2% en el grupo de control frente al 8,6% en los pacientes.

Observación durante el tratamiento: La colonización por *Candida* spp aumentó a una media del 68,8% en los pacientes durante su tratamiento, aunque esta cifra era superior a la registrada antes de la terapia. Sin embargo, el aumento no fue tan grande como en el caso de la candidiasis, que aumentó a una media del 55,1% como resultado del tratamiento.

La colonización por *Candida* spp se estancó en una media del 67,6% en los pacientes al cabo de varios meses. Aunque la presencia del hongo fue notable, la prevalencia de candidiasis disminuyó, con una media del 19,8%, lo que indica un retorno gradual a las observaciones previas al tratamiento.

Tabla 10: Síntesis de la prevalencia de Candidiasis oral y de la colonización por *Candida* spp en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados por radioterapia.

Leyenda: C= Control, A= Antes, D= Durante, P= Post tratamiento (min 6 meses).

	Antes				Durante			Post: ≥ 6 mes		
	C Col o	C Candid iasis	P Col o	P Candid iasis	Con trol	P Col o	P Candid iasis	C ont rol	P Col o	P Candid iasis
Media	28, 0%	6,0%	49, 9%	8,3%	/	67, 8%	54,4%	/	62, 4%	13,9%
Media Ponder ada	28, 5%	8,2%	51, 6%	8,6%	/	68, 6%	55,1%	/	67, 6%	19,8%
(Desvi ación estánd ar)	17, 4%	7,4%	6,3 %	11,8%	/	12, 9%	21,6%	/	12, 1%	13,7%

Fuente: elaboración propia.

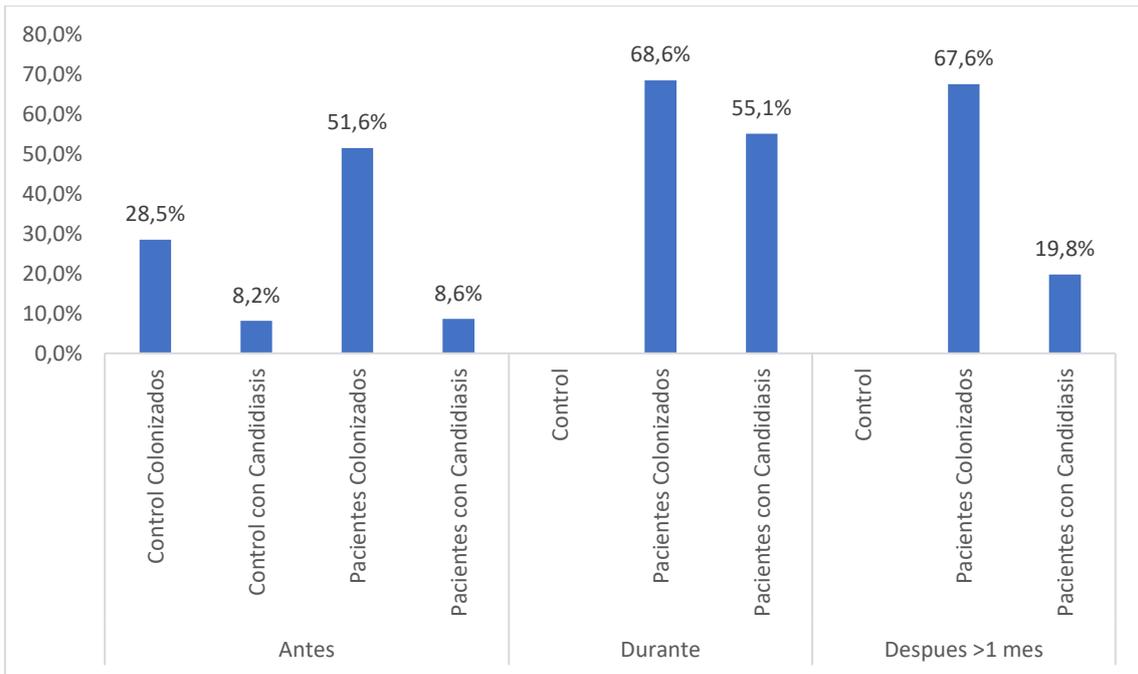


Figura 2: Síntesis de la prevalencia de Candidiasis oral y de la colonización por *Candida* spp en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados por radioterapia. Realizado mediante la media ponderada con la población de cada artículo.

Legenda: C= Control, A= Antes, D= Durante, P= Post tratamiento (min 6 meses).

Fuente: elaboración propia.

8.6.3 Colonización de la cavidad oral por los géneros *Candida* spp

La siguiente tabla resume el nivel medio de colonización por diferentes cepas de *Candida* spp en los controles y en los pacientes antes, durante y después de su tratamiento.

Se pueden observar tendencias: La especie *C. albicans* estaba presente en el 28,4% de los controles y el 30,7% de los pacientes durante su tratamiento. Aunque el nivel era similar entre los dos grupos, era inferior en los pacientes antes de su tratamiento, con un 19,7% de colonización. La diferencia más notable se produjo en el periodo posterior al tratamiento, en el que los pacientes presentaron un cultivo positivo de *C. albicans* en el 57,3% de los casos.

Para las otras cepas de *Candida* spp, las no-*albicans* como *C. tropicalis*, *C. glabrata* o *C. krusei*, la prevalencia fue menor antes del tratamiento, con un 1%, 1,1% y 1,2% colonizados respectivamente en los controles y un 5,9%, 11,2% y 3,8% en los pacientes. Esta prevalencia aumentó notablemente durante el tratamiento, con *C. tropicalis* colonizando al 22,7% de los pacientes y *C. krusei* 7,0%. *C. glabrata* no parecía afectado con 8,5%. Por último, en el periodo posterior al tratamiento, la prevalencia volvió a descender, con cultivos positivos en el 8%, 7,1% y 5,3% de los pacientes para *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei* respectivamente.

Esta tendencia de baja prevalencia anterior al tratamiento, que aumenta una vez recibido el mismo, y que vuelve a la normalidad después del tratamiento también puede observarse en *C. parapsilosis* y *C. kefir*. Además, para todas las cepas analizadas exceptuando *C. glabrata*, la prevalencia en los pacientes con cáncer parece ser mayor que en los controles sin tumores.

En el caso de *C. dublinensis* y *C. guilliermondii*, la falta de datos no nos permite hacer una media global, sin embargo, *C. dublinensis* parece aumentar antes del tratamiento y permanecer estable en la boca mientras que *C. guilliermondii* parece tener una prevalencia que disminuye con el tratamiento y vuelve a la normalidad después del tratamiento.

Tabla 11: Síntesis de la colonización de la cavidad oral por las cepas *Candida* spp en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia.

Leyenda: C= Control, A= Antes, D= Durante, P= Post tratamiento (min 6 meses).

	<i>C. albicans</i>				<i>C. tropicalis</i>				<i>C. glabrata</i>				<i>C. parapsilosis</i>				<i>C. krusei</i>				<i>C. kefir</i>				<i>C. dublinensis</i>				<i>C. guillermoidii</i>																					
	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P																		
Media	30	19	30	60	1, 6, 25	7, 2	4	,7	7	1, 11	9, 8,	5	,9	3	9	4, 3,	10	6,	4	4	,6	8	1, 3,	7,	5,	2	3	0	7	0, 0,	5,	1,	9	0	0	8	0, 0,	4,	10	9	0	2	,7	5,	2,	7,	2	_	1	3
	,0	,2	,5	,5	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%														
Media Ponderada	28	19	30	57	1, 5, 22	8, 0	9	,7	0	1, 11	8, 7,	1	,2	5	1	4, 3,	8,	6,	0	8	4	9	1, 3,	7,	5,	2	8	0	3	1,	4,	1,	0	_	4	2	0,	4,	7	7	_	2	_	4,	2,	0	_	5	_	
	,4	,7	,7	,3	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%														
Ecart tipo	21	5,	22	19	1, 3, 16	3, 8	4	,7	9	3, 7, 3,	10	8	7	1	,9	6, 3, 7,	4,	0	3	2	5	2, 5, 2,	3,	2	2	8	7	7	1,	3,	2,	1	_	1	5	1,	3,	3	_	8	_	4,	1,	5	_	9	_			
	,1	4	,0	,2	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%														

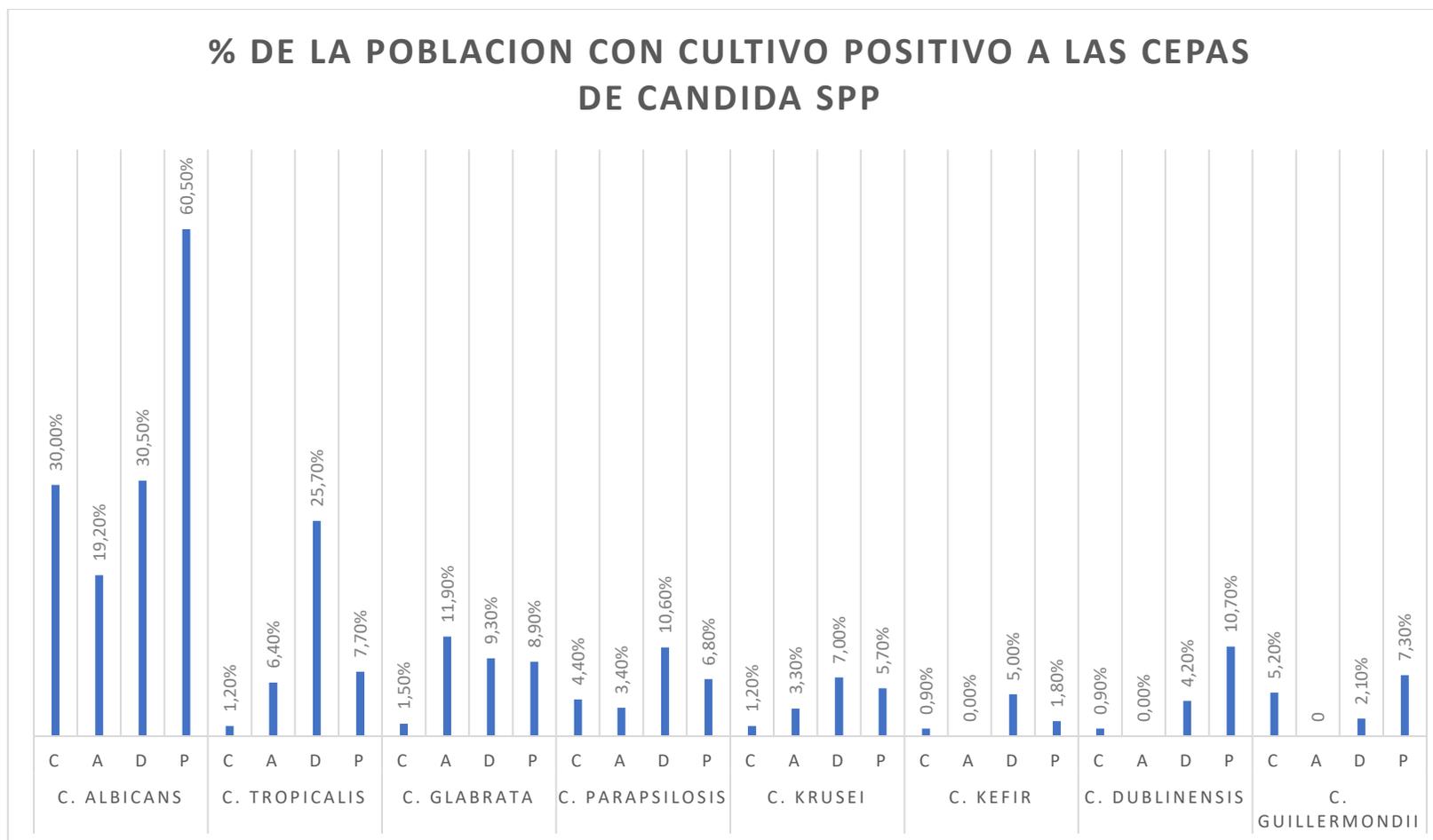


Figura 3: Síntesis de la colonización de la cavidad oral por las de cepas de *Candida spp* en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia. Realizado con la media no ponderada (falta de datos para *C. dublinensis* y *C. guilliermondii*).

Fuente: elaboración propia.

9 Discusión

9.1 Colonización por *Candida* spp

Los resultados presentados en esta revisión sistemática subrayan la interacción dinámica entre la colonización por *Candida* spp y el desarrollo de candidiasis oral en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello.

Antes de la radioterapia, una elevada tasa de colonización del 28,5% en el grupo de control, comparada con la prevalencia del 8,2% de candidiasis, indica una presencia sustancial de *Candida* spp en el microbiota oral, que no conduce necesariamente a una infección sintomática. Esta colonización de base pone de manifiesto la naturaleza oportunista de *Candida* spp, que permanece comensal sin condiciones favorables para la infección. Los valores obtenidos en esta revisión corresponden con otras publicaciones, pero parecen ser inferiores. En el estudio de Umezawa et al. (2012) (48), la prevalencia fue del 30,6% en adultos jóvenes, mientras que en los estudios de Zaremba et al. (2006) y Kimsa et al. (2020) se observó una prevalencia del 63,1% y del 63,8% en ancianos (49, 50). Estos artículos subrayan que factores como la saliva desempeñan un papel importante en la colonización por *Candida* spp. El marcado aumento de la colonización al 51,6% antes de la radioterapia sugiere que los factores relacionados con el cáncer o los cambios previos al tratamiento, como la nutrición y la disminución de la inmunidad, pueden aumentar el potencial de crecimiento fúngico. Esta observación coincide con otros estudios como el de Makinen et al. (2021) (51), que midió una prevalencia del 75% en pacientes con cáncer de cabeza y cuello previo al tratamiento.

En la síntesis de nuestra revisión, la colonización por *Candida* spp alcanzó su máximo durante el tratamiento, pasando del 51,6% al 68,6%, probablemente debido a la ruptura de la barrera mucosa y al debilitamiento de la función inmunitaria que proporciona un terreno fértil para *Candida* spp. Estos datos coinciden con los estudios de Soni et al. (2020) y Thaweboon et al. (2008) que observan 50% y 86,36% de prevalencia (52, 53). La razón de este aumento de la prevalencia puede residir en la hiposalivación inducida, prótesis dentales, una

alteración de la flora oral, y una inmunosupresión como descrito en los estudios de Ramirez-Amador et al. (1997) y Tarapan et al. (2019) y Schelenz et al. (2011) (54–56).

Los efectos de colonización posterior al tratamiento y la candidiasis durante el tratamiento son los efectos secundarios más llamativos, lo que se observa aquí con una elevada prevalencia de *Candida* spp del 67,6% transcurrido 6 meses después del tratamiento. Hay varias explicaciones posibles, entre ellas el efecto a largo plazo de la terapia sobre la producción de saliva, un problema planteado por los estudios de Tarapan et al. (2019) y que afirman que las altas tasas de colonización oral por *Candida* spp en pacientes post-radioterapia se deben a factores como la xerostomía y la microbiota oral alterada (55).

9.2 Prevalencia de Candidiasis Oral

La manifestación clínica de la candidiasis, estaba presente tanto en los controles (8,2%) como en los pacientes (8,6%) antes del tratamiento. Esto subraya el hecho de que, aunque la candidiasis es una complicación importante de la radioterapia, también es un problema para la población general, en particular para las personas de edad avanzada. Los estudios realizados por Tanida et al. (2001) y Bianchi et al. (2016) muestran un aumento de la prevalencia con la edad y problemas con la producción salival y el uso de prótesis dentales en los cuales 83,3% de los pacientes son colonizados (57,58). Como se desprende de los datos epidemiológicos, la mayoría de los pacientes con cáncer oral tienen más de 50 años, lo que pone de relieve la importancia de las medidas profilácticas para gestionar los múltiples riesgos de infección a lo largo del tratamiento radioterapéutico; opinión compartida con Thaweboon et al. (2008) y Dehghan et al. (2023) (26,53).

Durante el curso del tratamiento, se produjo un notable aumento de la colonización por *Candida* spp, con una prevalencia media que ascendió al 68,8%. Este aumento, aunque significativo, no fue tan pronunciado como el de la candidiasis, que se elevó de 8,2 y 8,6% antes del tratamiento a una media del 55,1% como consecuencia directa del tratamiento. El estudio de Belazi et al.

(2004) obtuvieron resultados similares, con una prevalencia de candidiasis en el 76,92% de los casos (59). Estos hallazgos ponen de relieve el impacto sustancial que la radioterapia tiene en el microambiente oral, facilitando no sólo el crecimiento de colonias de *Candida* spp sino también la progresión a infecciones patógenas. Esta progresión refleja los hallazgos en los que se observaron cambios significativos en la colonización por *Candida* spp y las tasas de infección durante la radioterapia, lo que subraya la necesidad de estrategias de gestión centradas y de profilaxis antifúngica durante el tratamiento (56,60).

Las observaciones posteriores al tratamiento revelaron que, si bien las tasas de colonización se estabilizaron en una media del 67,6%, la prevalencia de candidiasis disminuyó significativamente hasta una media del 19,8%. Esta disminución de la prevalencia de candidiasis tras el tratamiento sugiere una restauración parcial de la integridad de la mucosa y de la competencia inmunitaria, lo que permite una reducción de las infecciones fúngicas manifiestas. Indica que, aunque la colonización por *Candida* spp sigue siendo elevada, los procesos de recuperación del organismo tras la radioterapia ayudan a mitigar la progresión a una infección sintomática. El artículo de Denham et al. (2003) informa sobre la capacidad regenerativa de las mucosas durante la radioterapia, observando que esta capacidad es suficiente para mantener cierto grado de integridad de la mucosa (61). El trabajo de Meng et al. (2012) informa sobre el papel del sistema inmunitario en la reparación de la mucosa tras un daño tisular (62). Descubrieron que el reclutamiento y la activación de neutrófilos y macrófagos a través de IL-6 y MIP-2 son esenciales para la restauración tisular, destacando la importancia de las bacterias comensales simbióticas en la inducción de respuestas inmunitarias que facilitan la reparación de la mucosa.

Este retorno gradual a las observaciones previas al tratamiento para la candidiasis, pero no para la colonización, pone de relieve la resistencia de *Candida* spp como parte del microbiota oral y la naturaleza transitoria de su patogenicidad en condiciones de estrés como la radioterapia. Los datos sugieren que, aunque la cavidad oral puede volver a ser colonizada rápidamente por *Candida* spp. tras la eliminación inicial o la reducción de la carga fúngica, el potencial de estos organismos para causar enfermedad disminuye a medida que mejoran las condiciones fisiológicas del huésped.

Estos resultados concuerdan con las observaciones de que la microbiota oral puede colonizarse rápidamente por *Candida* spp, pero el retorno de las defensas del huésped desempeña un papel crucial en la mitigación de la progresión a candidiasis, lo que subraya aún más la importancia de comprender la dinámica temporal para las estrategias de profilaxis y tratamiento específicas (63).

9.3 Colonización por las diferentes cepas de *Candida* spp:

Los datos presentados en este estudio revelan patrones intrigantes de colonización por *Candida* spp, en particular en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello, en comparación con los controles. La variación en las tasas de colonización de las diferentes especies de *Candida* spp, tanto antes, como durante y después del tratamiento, pone de relieve las complejas interacciones dentro del microbioma oral influidas por la radioterapia.

C. albicans, la especie más prevalente, mostró una tasa de colonización del 28,4% en los controles y del 30,7% en los pacientes durante el tratamiento. La similitud en los niveles de colonización entre estos dos grupos durante el tratamiento pone de relieve la resistencia de *C. albicans* dentro del microbioma oral. Sin embargo, cabe destacar que este nivel era inferior antes del tratamiento en los pacientes (19,7%). Esta menor colonización inicial puede atribuirse a intervenciones médicas previas al tratamiento o a cambios fisiológicos asociados al propio cáncer. El cambio más significativo se observó después del tratamiento, donde la colonización se disparó hasta el 57,3%. Este drástico aumento sugiere que el entorno posterior a la radioterapia favorece significativamente la proliferación de *C. albicans*, probablemente debido al debilitamiento de las barreras mucosas y de la respuesta inmunitaria, que son secuelas habituales de dichos tratamientos.

La prevalencia de *C. albicans* se observa en la comunidad científica en proporciones muy variables. Existe variabilidad intraindividual en función del momento de la medición y de la muestra utilizada, como se observó en el estudio de Arendorf y Walker (1980) , sobre controles sanos (64). En este caso la prevalencia oscilaba entre el 44,4% con una técnica de "cultivo de huella" y el

29,6% con un cultivo de saliva, valor cerca de la media observada en esta revisión. También existe una considerable variabilidad interindividual en función de factores de riesgo como el uso de prótesis dentales como se observó en el estudio de Abu-Elteen et al. (1998), donde la prevalencia pasó del 36,8% en los controles al 78,3% en los portadores de prótesis dentales completas (65).

Sin embargo, se observó una menor prevalencia de *C. albicans* comparado con la media de los estudios analizados. En contraste con estos datos, otros autores señalan que las prevalencias debidas a la radioterapia son superiores al 50%, encontrándose prevalencias del 53,3 %, 60 %, 69 % y 86,36 %, respectivamente (53, 66-68). Por último, las observaciones de los estudios post-tratamiento seleccionados miden una prevalencia de 67,6% 6 meses después de la última sesión de radioterapia. Esta observación está en consonancia con resultados observados anteriormente, como muestra Kurnatowski et al. (2014) que observa una prevalencia de 40-60% para *C. albicans* (69).

La colonización por especies *Candida* no-*albicans* (NAC) como *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei* presenta un patrón diferente. Antes del tratamiento, estas especies eran menos prevalentes en ambos grupos, pero eran más altas en los pacientes que en los controles, lo que sugiere un microbioma oral ya alterado en los pacientes con cáncer. Durante el tratamiento, se produjo un marcado aumento de las tasas de colonización, siendo *C. tropicalis* y *C. krusei* las que mostraron los aumentos más significativos (22,7% y 7,0%, respectivamente) (referencia). Estudios realizados por Dahiya et al. (2003) y Manas et al. (2012) también observaron un aumento de los NAC (*C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*) pasando del 8% al 30% (66,70). En cambio, *C. glabrata* mostró un aumento relativamente moderado hasta el 8,5%. Esto indica que la radioterapia podría proporcionar una ventaja selectiva a determinadas especies no-*albicans*, posiblemente debido a sus rasgos fisiológicos o metabólicos únicos que les permiten prosperar en condiciones de estrés inducidas por la radioterapia. Tras el tratamiento, la prevalencia de estas especies disminuyó, lo que indica una restauración parcial del ecosistema oral. Sin embargo, los niveles siguieron siendo elevados en comparación con las cifras previas al tratamiento, lo que

sugiere algún impacto duradero de la radioterapia en la composición del microbioma oral.

El estudio post-tratamiento de Kermani et al. (2021) mostró una prevalencia para NAC similar, con un 25,42% de prevalencia y un porcentaje variable del 27% para *C. glabrata*, a 5% para *C. tropicalis* y 3% para *C. parapsilosis* (67). En el caso de otras especies, como *C. parapsilosis* y *C. kefir*, se observaron tendencias similares: una prevalencia baja antes del tratamiento, que aumentó durante el mismo y disminuyó después. Este patrón reafirma el impacto significativo de la radioterapia en la ecología fúngica de la cavidad bucal. Los datos de *C. dubliniensis* y *C. guilliermondii* fueron menos concluyentes debido a la insuficiencia de datos, pero las tendencias disponibles sugieren que *C. dubliniensis* podría aumentar antes del tratamiento y estabilizarse durante el mismo, mientras que *C. guilliermondii* parece disminuir con el tratamiento y normalizarse después de él.

Estos resultados ilustran los cambios dinámicos en la colonización por *Candida* spp en respuesta a las tensiones fisiológicas e inmunológicas asociadas al cáncer y su tratamiento. Destacan la necesidad de estrategias específicas de control fúngico en el tratamiento del cáncer, especialmente en pacientes sometidos a radioterapia. Los estudios futuros deberían tratar de estandarizar los métodos de muestreo y cultivo para reducir la variabilidad y mejorar la comparabilidad. Además, los estudios longitudinales de seguimiento de pacientes individuales a lo largo de su tratamiento podrían proporcionar información más profunda sobre la dinámica temporal de la colonización por *Candida* spp y los factores específicos que influyen en el comportamiento de cada especie.

Si comparamos *C. albicans*, la especie más prevalente en las personas sanas en el periodo posterior al tratamiento, con las especies no-*albicans*, observamos una evolución opuesta en la colonización, lo que sugiere una posible competencia entre las especies. Cuando el microbiota está sano, el desarrollo de *C. albicans* parece ser más favorable (lo que pone de relieve su papel en nuestro microbiota). Por el contrario, el tratamiento con radioterapia provoca una

disbiosis y un desplazamiento de las especies colonizadas, permitiendo la aparición de especies no-*albicans* antes de una vuelta gradual a la colonización normal, aunque superior a la del periodo anterior al tratamiento.

9.4 Limitaciones:

Variabilidad en los resultados de colonización: La sustancial variabilidad en la colonización oral por *Candida* spp entre los estudios puede atribuirse a varios factores de riesgo, como el número de dientes, la presencia de prótesis dentales, la profilaxis antibiótica, los hábitos dietéticos y factores de estilo de vida como el tabaquismo y el consumo de alcohol. Además, las variaciones en las técnicas de radioterapia, como el uso de imágenes 2D frente a 3D y el impacto de la radiación en las glándulas salivales, influyen significativamente en el entorno oral. La cantidad y la calidad de la saliva, en particular el pH y la capacidad de amortiguación, también son fundamentales para determinar la susceptibilidad a la colonización por *Candida* spp. Estos factores crean un panorama complejo y heterogéneo que complica la agregación de datos y la comparación entre diferentes estudios. Entre las referencias que destacan estos puntos se incluyen los estudios de Dahiya et al. (2003) Belazi et al. (2004) Kamath et al. (2017) y Grötz et al. (2003) cada uno de los cuales documenta diversos factores que influyen en la colonización por *Candida* spp en el contexto de la radioterapia de cabeza y cuello (59,70–72).

Diferencias en los protocolos de muestreo y cultivo: Las discrepancias en los resultados de los distintos estudios se deben en gran medida a las variaciones en los protocolos de muestreo y cultivo. La composición del microbiota oral varía significativamente en función del tipo de muestra recogida, ya sea placa dental, hisopos orales o saliva. Además, la sensibilidad de las pruebas de cultivo y los métodos utilizados para la identificación de cepas de *Candida* spp, que van desde el recuento manual a los sistemas automatizados y desde el cultivo en agar a las técnicas de PCR, afecta a las tasas notificadas de colonización y candidiasis. Esta variabilidad repercute directamente en la fiabilidad y la

comparabilidad de los resultados de los distintos estudios, como se detalla en los estudios de Doppalapudi et al. (2020) Redding et al. (1999) y Soni et al. (2020) en los que se analizan las diferencias técnicas en el diagnóstico y la notificación de la presencia de *Candida* spp (52,73,74).

Inconsistencias en los informes y análisis: Existen limitaciones considerables derivadas de la forma en que los distintos estudios informan y analizan las cepas de *Candida* spp. A menudo no está claro si un estudio identifica una única cepa por cultivo positivo o si las mediciones cesan una vez detectada una cepa. Estas discrepancias son evidentes cuando algunos estudios informan de una correspondencia uno a uno entre pacientes positivos y cepas aisladas, mientras que otros informan de múltiples cepas aisladas para el mismo número de pacientes positivos, lo que indica una posible colonización cruzada. La falta de resultados detallados por cepa disminuye la potencia estadística de nuestros análisis relativos a la prevalencia de cepas específicas de candidiasis y colonización por *Candida* spp. Esta cuestión se destaca en los trabajos de Mañas et al. (2012) que critican las prácticas de notificación y piden metodologías más estandarizadas. Nos se establece bien en los estudios si las colonizaciones se deben a una especie o una colonización simultánea de más de una cepa de *Candida* spp (66).

10 Conclusión

1. Los resultados analizados mostraron una prevalencia dispar en cuanto a la colonización y la presencia de candidiasis. La prevalencia de especies de *Candida* spp fue menor antes de iniciar el tratamiento (51,6%) y fue aumentando durante (68,6%) y tras el tratamiento (67,6%). En cuanto a la prevalencia de la infección, se observó que aumentó durante el tratamiento (55,1%) para posteriormente volver a reducirse (19,8%) debido a la recuperación del sistema inmunitario.
2. Las cepas responsables de la colonización en el periodo previo al tratamiento son principalmente *C. albicans*. En varios estudios, *C. albicans* fue la única cepa identificada en el grupo de control. En los pacientes, se observan más cepas no-*albicans* (NAC) que en los controles, en particular *C. glabrata* (11,2%).
3. Durante el tratamiento, se observó un aumento de la prevalencia de cepas NAC y de *C. albicans*. Específicamente, *C. tropicalis* representó el 22,7%, *C. glabrata* 8,5% *C. parapsilosis* 8,4%, y *C. albicans* el 30,7%.
4. Después del tratamiento, se observó un regreso a una mayor prevalencia de *C. albicans*. Observamos una clara disminución de NAC (8,0% de *C. tropicalis*, 7,1% de *C. glabrata*), pero *C. albicans* permanece en alta prevalencia en la flora postratamiento (57,3%).
5. Estos hallazgos sugieren que la radioterapia impacta significativamente en la prevalencia y composición de especies de *Candida* oral, con un aumento notable durante el tratamiento y una recuperación parcial a los niveles y distribución de especies previos al tratamiento.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

11 Bibliografía

1. Forastiere Arlene, Koch Wayne, Trotti Andrew, Sidransky David. *Head and Neck Cancer. New England Journal of Medicine. 2001;345:1890–900.*
2. Mody MD, Rocco JW, Yom SS, Haddad RI, Saba NF. Head and neck cancer. *The Lancet. 2021 Dec 18;398:2289–99.*
3. Gil Prieto R, Viguera P, Álvaro A, San-Martín M, Gil de Miguel A. The burden of hospitalizations for head and neck neoplasm in Spain (1997-2008): An epidemiologic study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2012 Jun 12;8:788–98.*
4. de Souza DLB, Bernal Pérez MM, Curado MP. Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. *Cancer Epidemiology. 2011 Dec 1;35:510–4.*
5. Carazo-Casas C, Gil-Prieto R, Hernández-Barrera V, Gil de Miguel Á. Trends in hospitalization and death rates among patients with head and neck cancer in Spain, 2009 to 2019. *Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2022 Nov 30;18:2082192.*
6. Gupta B, Johnson NW, Kumar N. *Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. Oncology. 2016 Jun 1;91:13–23.*
7. Georgopoulos R, Liu JC. *Examination of the Patient with Head and Neck Cancer. Surgical Oncology Clinics of North America. 2015 Jul 1;24:409–21.*
8. Vaidya JS. Principles of cancer treatment by radiotherapy. *Surgery (Oxford). 2021 Apr 1;39:193–201.*
9. Yeh1 SA. Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Seminars in Plastic Surgery. 2010;24:127–36.*
10. Bhide S, Nutting C. *Advances in radiotherapy for head and neck cancer. Oral oncology. 2010;46 6:439–41.*

11. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Seminars in Oncology*. 2019 Jun 1;46:233–45.
12. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2017 Sep 1;59:79–92.
13. Schwartz DL, Garden AS. Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2006 Apr;20:259–85.
14. Caudell JJ, Torres-Roca JF, Gillies RJ, Enderling H, Kim S, Rishi A, et al. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. *The Lancet Oncology*. 2017 May;18:e266–73.
15. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018 Mar;99:883–93.
16. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu WH, et al. The Human Oral Microbiome. *Journal of Bacteriology*. 2010 Oct;192:5002–17.
17. Arweiler, N.B., Netuschil, L. (2016). The Oral Microbiota. In: Schwartz, A. (eds) *Microbiota of the Human Body*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 902. Springer, Cham.
18. Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AML, et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *British Dental Journal*. 2016 Nov;221:657–66.
19. Zhang L, Liu Y, Zheng HJ, Zhang CP. The Oral Microbiota May Have Influence on Oral Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020 Jan 15;9:476.
20. Jia G, Zhi A, Lai PFH, Wang G, Xia Y, Xiong Z, et al. The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *British Dental Journal*. 2018 Mar;224:447–55.

21. *Inchingolo AD, Malcangi G, Semjonova A, Inchingolo AM, Patano A, Coloccia G, et al. Oralbiotica/Oralbiotics: The Impact of Oral Microbiota on Dental Health and Demineralization: A Systematic Review of the Literature. Children. 2022 Jul 8;9:1014.*
22. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, et al. Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals. May RC, editor. PLoS Pathogens. 2010 Jan 8;6:e1000713.
23. *Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. Periodontology 2000. 2009 Feb;49:39–59.*
24. Redding S, Dahiya M, Kirkpatrick W, Coco B, Patterson T, Fothergill A, et al. *Candida glabrata* is an emerging cause of oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation for head and neck cancer. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics. 2004 Jan;97:47–52.
25. Nishii M, Soutome S, Kawakita A, Yutori H, Iwata E, Akashi M, et al. Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: a retrospective multicenter study of 326 patients. Support Care Cancer. 2020 Mar;28:1069–75.
26. Golestannejad Z, Khozeimeh F, Najafizade N, Tabesh A, Faghihian E, Maheronnaghsh M, et al. Comparison of oral candidiasis characteristics in head-and-neck cancer patients before and during radiotherapy. Dental Research Journal. 2023;20:63.
27. Kragelund C, Reibel J, Pedersen AML. Management of Patients with Oral Candidiasis. In: Lynge Pedersen AM, editor. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 137–44.
28. *Worthington H, Clarkson J, Eden O. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. The Cochrane Collaboration, editor. 2002 Jul 22;CD003807.*

29. Chitapanarux I, Wongsrita S, Sripan P, Kongsupapsiri P, Phakoetsuk P, Chachvarat S, et al. An underestimated pitfall of oral candidiasis in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: an observation study. *BMC Oral Health*. 2021 Jul 16;21:353.
30. *Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. The Lancet Oncology*. 2006 Feb;7:175–83.
31. Dreizen S, Daly TE, Drane JB, Brown LR. Oral complications of cancer radiotherapy. *Postgraduate Medicine*. 1977 Feb;61:85–92.
32. *Jham BC, Da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2006 Sep;72:704–8.
33. *Tolentino E de S, Centurion BS, Ferreira LHC, de AP, Damante JH, Rubira-Bullen IRF. literature review and suggestion of a clinical oral. Journal of Applied Oral Science*. 2011 Oct;19:448–54.
34. *Basu T, Laskar S, Gupta T, Budrukkar A, Murthy V, Agarwal J. Toxicity with radiotherapy for oral cancers and its management: A practical approach. Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2012;8:72.
35. Almståhl A, Wikström M, Fagerberg-Mohlin B. Microflora in oral ecosystems in subjects with radiation-induced hyposalivation. *Oral Diseases*. 2008 Sep;14:541–9.
36. Azima Hanin SM, Dharman S, Smiline Girija AS. Association of salivary microbes with oral mucositis among patients undergoing chemoradiotherapy in head and neck cancer: A hospital-based prospective study. *Journal of International Oral Health*. 2022;14:53–60.
37. Bajracharya B, Bhattacharyya S, Poudel P. Prevalence of *Candida* Species in the Oral Cavity of Oral Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Annals of king edward medical university lahore pakistan*. 2019 Jun;25.
38. Dambroso D, Svidzinski TIE, Svidzinski AE, Dalalio MMO, Moliterno RA. Radiotherapy effect on frequency of *Candida* spp. and on virulence of *C.*

- albicans* isolated from the oral cavity of head and neck cancer patients. *Revista de Ciências Farmacéuticas Básica e Aplicada*. 2009;30:153–9.
39. de Freitas EM, Nobre SAM, Pires MB de O, Faria RVJ, Batista AUD, Bonan PRF. Oral *Candida* species in head and neck cancer patients treated by radiotherapy. *Auris Nasus Larynx*. 2013 Aug;40:400–4.
 40. Deng Z, Kiyuna A, Hasegawa M, Nakasone I, Hosokawa A, Suzuki M. Oral candidiasis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 2010 Aug;143:242–7.
 41. Freitas EM de, Monteiro LC, Fernandes MB da S, Martelli Junior H, Bonan PRF, Nobre SAM. Antifungal susceptibility in vitro determined by the Etest® for *Candida* obtained from the oral cavity of irradiated and elderly individuals. *Brazilian Dental Journal*. 2015;26:99–104.
 42. Gaetti-Jardim E, Jardim ECG, Schweitzer CM, da Silva JCL, Oliveira MM, Masocatto DC, et al. Supragingival and subgingival microbiota from patients with poor oral hygiene submitted to radiotherapy for head and neck cancer treatment. *Archives of Oral Biology*. 2018 Jun;90:45–52.
 43. Jain M, Shah R, Chandolia B, Mathur A, Chauhan Y, Chawda J, et al. The Oral Carriage of *Candida* in Oral Cancer Patients of Indian Origin Undergoing Radiotherapy and/or Chemotherapy. *Journal of Clinical Diagnostic Research*. 2016 Feb;10:ZC17–20.
 44. Martinez AC, Silva IMV, Berti Couto SA, Gandra RF, Rosa EAR, Johann ACBR, et al. Late Oral Complications Caused by Head and Neck Radiotherapy: Clinical and Laboratory Study. *Journal of Oral Maxillofacial Research*. 2020;11:e3.
 45. Ramla S, Sharma V, Patel M. Influence of cancer treatment on the *Candida albicans* isolated from the oral cavities of cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2016 Jun;24:2429–36.
 46. Shrestha M, Boaz K, Srikant N, Shakya A. An assessment of candidal colonization and species differentiation in head and neck cancer patients

- receiving radiation. Journal of Nepal Health Research Council. 2014;12:156–61.
47. Soni P, Parihar RS, Soni LK. Opportunistic microorganisms in oral cavity according to treatment status in head and neck cancer patients. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017;11:DC14–7.
 48. Umezawa Y, Ninomiya K, Mataga I. Prevalence of *Candida* Carriage in Healthy Oral Cavity. In: Journal of Japanese Society of Oral Medicine. 2012. p. 31–8.
 49. Zaremba ML, Daniluk T, Rozkiewicz D, Cylwik-Rokicka D, Kierklo A, Tokajuk G, et al. Incidence rate of *Candida* species in the oral cavity of middle-aged and elderly subjects. Advances in Medical Sciences. 2006;51 Suppl 1:233–6.
 50. Kimsa Ł, Tokarska-Rodak M. Occurrence of *Candida* spp in healthy oral microbiota. Health Problems of Civilization. 2020;14:124–30.
 51. Mäkinen AI, Mäkitie A, Meurman JH. *Candida* prevalence in saliva before and after oral cancer treatment. The Surgeon. 2021;19:e446–51.
 52. Soni P, Soni LK, Verma SK. Non *Candida albicans Candida* (NCAC) of oral cavity in head and neck cancer patients under cancer therapy: Prevalance, species identification and antimycotic sensitivity pattern. IP International Journal of Medical Microbiology and Tropical Diseases. 2020;4:88–93.
 53. Thaweboon S, Thaweboon B, Srithavaj T, Choonharuangdej S. Oral colonization of *Candida* species in patients receiving radiotherapy in the head and neck area. Quintessence International. 2008 Feb;39:e52-57.
 54. Ramirez-Amador V, Silverman S, Mayer P, Tyler M, Quivey J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 1997 Aug;84:149–53.
 55. Tarapan S, Matangkasombut O, Trachootham D, Sattabanasuk V, Talungchit S, Paemuang W, et al. Oral *Candida* colonization in xerostomic

- postradiotherapy head and neck cancer patients. *Oral Diseases*. 2019 Oct;25:1798–808.
56. Schelenz S, Abdallah S, Gray G, Stubbings H, Gow I, Baker P, et al. Epidemiology of oral yeast colonization and infection in patients with hematological malignancies, head neck and solid tumors. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2011 Jan;40:83–9.
57. Tanida T, Ueta E, Tobiume A, Hamada T, Rao F, Osaki T. Influence of aging on candidal growth and adhesion regulatory agents in saliva. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2001 Jul;30:328–35.
58. Bianchi CMPDC, Bianchi HA, Tadano T, Paula CRD, Hoffmann-Santos HD, Leite Jr DP, et al. Factors related to oral candidiasis in elderly users and non-users of removable dental prostheses. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2016;58.
59. Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, et al. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: Prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiology and Immunology*. 2004;19:347–51.
60. Raj S, Sharma D, Mate P, Capoor M, Bhowmik KT. A study of changes in the oral fungal flora of patients on radiotherapy for head and neck malignancies and their correlation with funguria and fungemia. *Indian Journal of Cancer*. 2017;54:39–42.
61. Denham JW. Clinical implications of mucosal regeneration. *International Journal of Radiation Biology*. 2003 Jul;79:511–2.
62. Meng D, Zhu W, Nanthakumar N. Mucosal repair after tissue injury requires innate immune mediated neutrophil and macrophage recruitment via IL-6 and MIP-2 induction by symbiotic commensal bacteria. *The FASEB Journal*. 2012 Apr;26(S1).

63. Azizi A, Rezaei M. Prevalence of *Candida* Species in the Oral Cavity of Patients Undergoing Head and Neck Radiotherapy. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 2009;3:78–81.
64. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Archives of Oral Biology*. 1980;25:1–10.
65. Abu-Elteen K, Abu-Alteen RM. The prevalence of *Candida albicans* populations in the mouths of complete denture wearers. *The new microbiologica*. 1998.
66. Mañas A, Cerezo L, De La Torre A, García M, Albuquerque H, Ludeña B, et al. Epidemiology and prevalence of oropharyngeal candidiasis in Spanish patients with head and neck tumors undergoing radiotherapy treatment alone or in combination with chemotherapy. *Clinical and Translational Oncology*. 2012;14:740–6.
67. Kermani F, Sadeghian M, Shokohi T, Hashemi S, Moslemi D, Davodian S, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* species isolated from oral lesions in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Current Medical Mycology*. 2021 Mar;7:44–50.
68. Jahanshiri Z, Manifar S, Moosa H, Asghari-Paskiabi F, Mahmoodzadeh H, Shams-Ghahfarokhi M, et al. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients in Iran: Species identification, antifungal susceptibility and pathogenic characterization. *Journal Mycologie Medicale*. 2018 Jun;28:361–6.
69. Kurnatowski P, Moqbil S, Kaczmarczyk D. Signs, symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics. *Annals of Parasitology*. 2014;60:207–13.
70. Dahiya MC, Redding SW, Dahiya RS, Eng TY, Kirkpatrick WR, Coco BJ, et al. Oropharyngeal candidiasis caused by non-*albicans* yeast in patients receiving external beam radiotherapy for head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2003 Sep 1;57:79–83.

71. Kamath JS, Kini R, Naik V, Shetty AK. Changes in *Candida* Profile in Patients Undergoing Intensity Modulated Radiotherapy for Head and Neck Malignancies. *Journal of Dentistry Indonesia*. 2017 Apr 30;24:7–12.
72. Grötz KA, Genitsariotis S, Vehling D, Al-Nawas B. Long-term oral *Candida* colonization, mucositis and salivary function after head and neck radiotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2003;11:717–21.
73. Doppalapudi R, Vundavalli S, Prabhat MPV. Effect of probiotic bacteria on oral *Candida* in head- and neck-radiotherapy patients: A randomized clinical trial. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2020 Jun;16:470–7.
74. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Caceres MA, Fothergill AW, et al. Epidemiology of Oropharyngeal *Candida* Colonization and Infection in Patients Receiving Radiation for Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999 Dec;37:3896–900.

12 Anexos



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	10
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	13-20
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	21
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	27
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	24
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	24-26
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	27
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	29
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	29
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	28-29
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	29
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	29
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	29
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	29
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	29
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	29
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	29
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	29



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	31-32
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	31-32
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	33-38
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	39-43
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	44-56
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	57-64
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	57-64
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	57-64
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	57-64
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	57-64
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	57-64
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	66-73
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	66-73
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	66-73
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	66-73
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	75
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	75
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Prevalence of *Candida* spp and oral Candidiasis in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy: A Systematic review.

Authors: Benjamin RIQUET ¹, Javier Roig²

1: 5th year student in Dentistry at Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain.

2: Professor at Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain.

Campus de Valencia

Paseo de la Alameda, 7

46010 Valencia

universidadeuropea.com

ABSTRACT

Introduction: *Candida* infections are common in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancers, with oropharyngeal candidiasis (OPC) being a frequent complication. Radiotherapy compromises the immune system, making these patients susceptible to opportunistic infections. Studies show a high prevalence of *Candida* Spp, particularly *Candida albicans*, and other minority species such as *Candida glabrata* and *Candida krusei*. These infections can exacerbate radiation-induced mucositis, causing significant discomfort.

General objective: To measure the prevalence of *Candida* spp and oral candidiasis in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer.

Specific objective: To establish which strains of *Candida* spp colonize and in what proportion.

Material and methods: An electronic search was performed in PubMed, Scopus and Web Of Science databases from 2003 to December 2023 using specific keywords and eligibility criteria.

Results: Of the 402 potentially eligible articles, 13 met the inclusion criteria. After data extraction, we observed a mean prevalence of *Candida* spp and oral candidiasis before radiotherapy treatment of 51.6% and 8.6% respectively. This prevalence evolves to 68.6% and 55.1% during treatment and stabilizes to 67.6% and 19.8% respectively in the post-treatment period 6 months later.

Conclusion: The prevalence of *Candida* spp and oral candidiasis in patients with head and neck cancer increases during radiotherapy treatment and stabilizes afterwards. *C. albicans* strains predominate before treatment, but during treatment, non-*albicans* strains increase in prevalence. Subsequently, although *C. albicans* becomes dominant again, the overall prevalence of colonization remains higher than before treatment.

Key words: *Candida* spp, *C. albicans*, *C. tropicalis*, head and neck cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, prevalence, colonization, oral candidiasis.

INTRODUCTION:

Head and neck cancer includes neoplasms of the oral cavity, pharynx and larynx, often associated with tobacco and alcohol consumption (1). These cancers are predominantly squamous cell carcinomas (SCC) and require a multidisciplinary treatment approach tailored to each case (2). In Spain, between 1997 and 2008, there were 199,304 hospital admissions for head and neck cancer, predominantly affecting the oral cavity, pharynx and larynx. Incidence increased with age and was higher in men, although a decrease in men and an increase in women was observed, indicating changes in epidemiological patterns (3). Between 2009 and 2019, mortality trends showed a decrease in men and stable or increasing rates in women, particularly in HPV-related tonsil cancer (4). These trends reflect global patterns, with Western Europe having the highest rates among men (5). The main risk factors for head and neck cancer are tobacco and alcohol use and HPV and Epstein-Barr virus infections (2). ECOC and adenocarcinoma are the predominant types, each with specific characteristics and locations. Symptoms include lumps, sore throat, hoarseness and dysphagia. Diagnosis is based on physical examinations, imaging tests and biopsies (6). Treatment options include surgery, radiotherapy, chemotherapy and targeted therapies. Radiotherapy is crucial as a primary and adjuvant treatment (1). Prognosis depends on the stage of the cancer and the patient's general health, and early detection is essential to improve survival rates and treatment efficacy.

The oral microbiome is a vital component of the human microbiome, essential for both oral and systemic health, influencing diseases such as diabetes, cardiovascular disease and cancer (7). The oral cavity is home to more than 700 species of micro-organisms. Maintaining this balance is essential for health, as disturbances can lead to disease (8). Factors such as genetics, diet, oral hygiene and habits such as smoking can influence microbial balance. (9). A balanced oral microbiome is crucial for oral health as it aids digestion, protects against pathogens and strengthens the immune system. Dysbiosis can lead to tooth decay, periodontal disease and oral cancer (10,11). Medical treatments, such as chemotherapy and radiotherapy, profoundly affect the oral microbiome, increasing susceptibility to infections and oral complications (12). In patients with

head and neck cancer, these treatments increase the prevalence of *Candida* spp and oral candidiasis (13).

Candida spp. is a genus of yeasts that is usually commensal but can become pathogenic under certain conditions. Oral candidiasis, or thrush, is a fungal infection caused mainly by *Candida albicans*, although other species may also be responsible (14). Symptoms include white patches in the mouth, pain and dysphagia (15). Risk factors for oral candidiasis include immunodeficiencies, diabetes and treatments such as chemotherapy and radiotherapy (16). Diagnosis is based on clinical examination and microbiological cultures. Treatments include antifungals such as nystatin and fluconazole, and it is crucial to address underlying risk factors (17). Preventive measures are essential, especially for cancer patients (18).

Radiotherapy induces changes in the oral mucosa and salivary glands, which increases the risk of infections such as oral candidiasis due to mucositis and xerostomia (19). Cancer patients have complex symptoms that require a multidisciplinary approach for effective treatment (20). Meticulous oral hygiene, antifungal treatments and regular dental evaluations are essential to control and prevent oral candidiasis in these patients (21).

Hypothesis: in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer, colonization by *Candida* spp and the prevalence of oral candidiasis increases during treatment, and the majority of colonization is due to the genus *C. albicans*.

General objective: To measure the prevalence of *Candida* spp and oral candidiasis in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer.

Specific objective: To establish which strains of *Candida* spp colonise and in what proportion.

MATERIALS AND METHODS:

A systematic review was conducted at the European University of Valencia (Spain) following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. The PICO question formulated for this review was as follows:

- P (Population): Patients with head and neck cancer
- I (Intervention): Radiotherapy
- C (Comparison): Before, during and after radiotherapy
- O (Outcome): *Candida* spp. colonisation and prevalence of oral candidiasis.

The PICO question addressed in this review was: 'What is the prevalence of *Candida* spp strains and oral candidiasis in patients with head and neck cancer before, during and after radiotherapy?'

Information sources included PubMed, Scopus and Web of Science databases. Eligibility criteria for inclusion were: articles published between 2003 and 2023; observational studies, case series, clinical trials and cross-sectional studies; articles measuring the prevalence of *Candida* spp in the oral cavity before, during or after radiotherapy in patients with head and neck cancer; publications in English or Spanish; and studies with a control group without head or neck tumors. Exclusion criteria were: articles with unusable data; studies using various diagnostic methods without a measure of overall colonization; and studies lacking adequate follow-up.

Study selection was performed by a single reviewer, who eliminated duplicates using ZOTERO software and screened titles, abstracts and full text for inclusion and exclusion criteria. Data extraction was performed using a standardized form to collect information on study details (author, year, country), study design, characteristics of participants and controls, type and location of cancer, type and dose of radiotherapy, samples analyzed, and primary and secondary outcomes. Article quality was assessed using STROBE guidelines, and studies were classified as high, medium or low quality. Data synthesis consisted of presenting the results in a literature summary, with a flow chart and tables including pooled epidemiological data, prevalence of *Candida* spp / oral candidiasis before / during / after radiotherapy, *Candida* spp species present and samples used in the studies.

RESULTS:

A total of 402 articles were identified after removing duplicates from PubMed, Scopus and Web of Science databases. These articles were thoroughly screened, where those that did not meet the eligibility criteria were discarded. In addition, one additional article was included by cross-referencing, resulting in a total of 13 articles selected for the systematic review. This selection process is detailed in the corresponding flow chart (Figure 1).

Características de los estudios revisados:

The 13 articles selected for the review were all observational case-control studies. All studies reviewed used cross-sectional or cohort designs.

Bias assessment: Main weaknesses identified in the articles (Table 1):

- Identification of biases by authors was insufficient and adequate measures to reduce biases were not implemented. Exclusion criteria were used based on risk factors for candidiasis, but without clearly specifying their role, such as bad habits (smoking/alcoholism), involvement of salivary glands by radiotherapy, recent antibiotic or antifungal medication, use of dentures or low number of teeth.
- The justification of the sample size was another weakness. Ideally, the sample size should be calculated based on colonisation factors and frequency of candidiasis in patients treated with radiotherapy. However, most centres chose arbitrary periods to recruit patients, resulting in sample sizes not based on statistical standards.
- Lack of transparency in funding: only 7 of the 13 articles specified whether they received funding, which affects the perceived independence and reliability of the studies.

Data synthesis:

A total of 467 patients and 496 controls were included in the review. The majority of patients were men over 50 years of age. The dose of radiotherapy administered was close to 60 Gy, distributed in sessions of 180-200 cGy five times per week. The tumor types were predominantly oral and oral cavity cancers, although many studies did not specify the exact nature of the tumors treated. The location of the tumors included mainly the pharynx, larynx, oral cavity and tongue, with differences in the treatment received (CT and RT). (Table 2).

Prevalence of Oral Candidiasis and *Candida* spp Colonization: (Table 3, Figure 2)

- Pretreatment: Colonization in controls was 28.5%, compared to 51.6% in patients with head and neck cancer. The prevalence of candidiasis was lower, with 8.2% in controls and 8.6% in patients.
- During treatment: *Candida* spp colonization increased to an average of 68.8% in patients, while the prevalence of candidiasis increased to 55.1%.
- Post-treatment: Colonization remained at 67.6% in patients, but the prevalence of candidiasis decreased to 19.8%, indicating a gradual recovery.

Colonization by *Candida* spp: (Table 4, Figure 3)

- ***C. albicans*:** Prevalence was 28.4% in controls and 30.7% in patients during treatment, increasing significantly to 57.3% post-treatment. Before treatment, colonization in patients was 19.7%.
- ***C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*:** These strains showed a low prevalence of 1%, 1.1%, and 1.2% respectively in controls and a marked increase during treatment (22.7% for *C. tropicalis* and 7.0% for *C. krusei*). Prevalence decreased post-treatment (8%, 7.1%, and 5.3% respectively).
- ***C. parapsilosis* and *C. kefir*:** They also showed a similar trend, with low prevalence before treatment, an increase during treatment, and a decrease post-treatment.
- ***C. dublinensis* and *C. guilliermondii*:** Data were insufficient to establish an overall mean, although *C. dublinensis* showed an increase before treatment and remained stable, while *C. guilliermondii* decreased during treatment and returned to normal afterwards.

These trends reflect an increase in colonization by different *Candida* strains during treatment, followed by a decrease post-treatment, highlighting the importance of monitoring and managing colonization in patients undergoing radiotherapy.

DISCUSSION:

Colonization by *Candida* spp.

The results of this systematic review highlight the interaction between *Candida* spp colonization and the development of oral candidiasis in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer.

Prior to radiotherapy, the 28.5% colonization rate in the control group compared to the 8.2% prevalence of candidiasis indicates a high presence of *Candida* spp in the oral microbiota that does not always result in infection. This colonization reflects the opportunistic nature of *Candida* spp, which remains commensal without favorable conditions for infection. These values are consistent with other studies, although they appear to be lower. Umezawa et al. (2012) (22) found a prevalence of 30.6% in young adults, while Zaremba et al. (2006) and Kimsa et al. (2020) reported a prevalence of 63.1% and 63.8% in the elderly, respectively (23,24). These studies underline the role of saliva in *Candida* spp. colonization.

The significant increase in colonization to 51.6% before radiotherapy suggests that cancer-related factors or pre-treatment changes, such as nutrition and decreased immunity, may increase fungal growth. This is consistent with studies such as Makinen et al. (2021) who found a prevalence of 75% in head and neck cancer patients prior to treatment (25).

During treatment, *Candida* spp. colonization increased from 51.6% to 68.6%, probably due to mucosal barrier breakdown and immune weakening. Soni et al. (2020) and Thaweboon et al. (2008) (26,27) observed prevalence of 50% and 86.36%, respectively, during radiotherapy. Induced hyposalivation, denture wear and immunosuppression are contributing factors to this increase, as described in studies by Ramirez-Amador et al. (1997) Tarapan et al. (2019) and Schelenz et al. (2011) (28–30).

Six months after treatment, *Candida* spp colonization remained elevated at 67.6%. This may be attributed to the long-term effect of radiotherapy on saliva production and alteration of the oral microbiota.

Prevalence of Oral Candidiasis

Prior to treatment, candidiasis was present in both controls (8.2%) and patients (8.6%). This highlights that, although candidiasis is an important complication of radiotherapy, it is also a problem for the general population, especially the elderly.

Bianchi et al. (2016) show that the prevalence increases with age and the use of dental prostheses (31,32).

During treatment, the prevalence of candidiasis increased markedly from 8.2% to 55.1%, reflecting the significant impact of radiotherapy on the oral microenvironment. This underlines the need for management strategies and antifungal prophylaxis during treatment. The study by Belazi et al. (2004) obtained similar results, with a prevalence of candidiasis in 76.92% of cases (33). Post-treatment, the prevalence of candidiasis decreased to 19.8%, suggesting a partial recovery of mucosa and immunity. However, *Candida* spp colonization remained high. This pattern indicates that, although the oral cavity can be rapidly re-colonized by *Candida* spp, the ability to cause disease decreases as the physiological conditions of the host improve.

Colonization by different strains of *Candida* spp.

Candida albicans showed a colonization rate of 28.4% in controls and 30.7% in patients during treatment. However, this colonization increased significantly to 57.3% post-treatment, due to compromised mucosal barriers and immune response. In other studies, the prevalence of *C. albicans* during radiotherapy treatment is generally higher than 50%: 86.36%, 69%, 60% and 60% respectively (27,34,35)

Non-*albicans Candida* (NAC) such as *C. tropicalis*, *C. glabrata* and *C. krusei* showed a significant increase during treatment, with *C. tropicalis* and *C. krusei* increasing to 22.7% and 7.0%, respectively. This suggests that radiotherapy provides a selective advantage to certain non-*albicans* species. Post-treatment, the prevalence of these species decreased, but remained elevated compared to pre-treatment levels.

Limitations

Variability in colonization results: Significant variability in oral colonization by *Candida* spp can be attributed to factors such as number of teeth, use of dentures, antibiotic prophylaxis, dietary habits and lifestyle. Variations in radiotherapy techniques also influence the oral environment.

Differences in sampling and culture protocols: Discrepancies in results are largely due to variations in sampling and culture methods. The composition of the oral

microbiota varies according to the type of sample collected and methods of strain identification.

Inconsistencies in reporting and analysis: Differences in the way studies report and analyze *Candida* spp strains affect the comparability of results. Lack of details on specific strains limits the statistical power of analyses of candidiasis prevalence and colonization.

These results illustrate the dynamic changes in *Candida* spp colonization in response to physiological and immunological stresses associated with cancer and its treatment. They highlight the need for specific fungal control strategies in cancer treatment, especially in patients undergoing radiotherapy. Future studies should aim to standardize sampling and culture methods to reduce variability and improve comparability. In addition, longitudinal studies following individual patients throughout their treatment could provide more in-depth information on the temporal dynamics of *Candida* spp colonization and the specific factors influencing the behavior of each species.

CONCLUSION:

1. The results analyzed showed a disparate prevalence in terms of colonization and the presence of candidiasis. The prevalence of *Candida* spp. was lower before starting treatment (51.6%) and increased during (68.6%) and after treatment (67.6%). As for the prevalence of infection, it was observed to increase during treatment (55.1%) and then decrease again (19.8%) due to the recovery of the immune system.
2. The strains responsible for colonization in the pre-treatment period are mainly *C. albicans*. In several studies, *C. albicans* was the only strain identified in the control group. In patients, more non-*albicans* strains (NAC) are observed than in controls, particularly *C. glabrata* (11.2%).
3. During treatment, an increase in the prevalence of NAC and *C. albicans* strains was observed. Specifically, *C. tropicalis* accounted for 22.7%, *C. glabrata* 8.5%, *C. parapsilosis* 8.4%, and *C. albicans* 30.7%.
4. After treatment, we observed a return to a higher prevalence of *C. albicans*. We observed a clear decrease in NAC (8.0% *C. tropicalis*, 7.1% *C. glabrata*), but *C. albicans* remained highly prevalent in the post-treatment flora (57.3%).
5. These findings suggest that radiotherapy significantly impacts the prevalence and species composition of oral *Candida*, with a marked increase during treatment and a partial recovery to pretreatment levels and species distribution.

Funding: none declared.

Conflict of interest: none declared.

BIBLIOGRAPHY:

1. Forastiere Arlene, Koch Wayne, Trotti Andrew, Sidransky David. *Head and Neck Cancer. New England Journal of Medicine. 2001;345:1890–900.*
2. Mody MD, Rocco JW, Yom SS, Haddad RI, Saba NF. Head and neck cancer. *The Lancet. 2021 Dec 18;398:2289–99.*
3. Gil Prieto R, Viguera P, Álvaro A, San-Martín M, Gil de Miguel A. The burden of hospitalizations for head and neck neoplasm in Spain (1997-2008): An epidemiologic study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2012 Jun 12;8:788–98*
4. Carazo-Casas C, Gil-Prieto R, Hernández-Barrera V, Gil de Miguel Á. Trends in hospitalization and death rates among patients with head and neck cancer in Spain, 2009 to 2019. *Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2022 Nov 30;18:2082192.*
5. Gupta B, Johnson NW, Kumar N. *Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. Oncology. 2016 Jun 1;91:13–23.*
6. Georgopoulos R, Liu JC. *Examination of the Patient with Head and Neck Cancer. Surgical Oncology Clinics of North America. 2015 Jul 1;24:409–21*
7. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018 Mar;99:883–93.*
8. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu WH, et al. The Human Oral Microbiome. *J Bacteriol. 2010 Oct;192(19):5002–17.*
9. Arweiler NB, Netuschil L. The Oral Microbiota. Schwartz A, editor. 2016;902:45–60.
10. Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AML, et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J. 2016 Nov;221(10):657–66.*
11. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. *Human oral microbiota and its modulation for oral health. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018 Mar;99:883–93.*
12. Inchingolo AD, Malcangi G, Semjonova A, Inchingolo AM, Patano A, Coloccia G, et al. *Oralbiotica/Oralbiotics: The Impact of Oral Microbiota on Dental Health and Demineralization: A Systematic Review of the Literature. Children. 2022 Jul 8;9:1014.*
13. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, et al. Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals. May RC, editor. *PLoS Pathogens. 2010 Jan 8;6:e1000713.*

14. Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontology* 2000. 2009 Feb;49:39–59.
15. Redding S, Dahiya M, Kirkpatrick W, Coco B, Patterson T, Fothergill A, et al. *Candida glabrata* is an emerging cause of oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation for head and neck cancer. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics*. 2004 Jan;97:47–52.
16. Nishii M, Soutome S, Kawakita A, Yutori H, Iwata E, Akashi M, et al. Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: a retrospective multicenter study of 326 patients. *Support Care Cancer*. 2020 Mar;28:1069–75.
17. Kragelund C, Reibel J, Pedersen AML. Management of Patients with Oral Candidiasis. In: Lyng Pedersen AM, editor. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 137–44.
18. Worthington H, Clarkson J, Eden O. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *The Cochrane Collaboration, editor*. 2002 Jul 22;CD003807.
19. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *The Lancet Oncology*. 2006 Feb;7:175–83.
20. Tolentino E de S, Centurion BS, Ferreira LHC, de AP, Damante JH, Rubira-Bullen IRF. literature review and suggestion of a clinical oral. *Journal of Applied Oral Science*. 2011 Oct;19:448–54.
21. Basu T, Laskar S, Gupta T, Budrukkar A, Murthy V, Agarwal J. Toxicity with radiotherapy for oral cancers and its management: A practical approach. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2012;8:72.
22. Umezawa Y, Ninomiya K, Mataga I. Prevalence of *Candida* Carriage in Healthy Oral Cavity. In: *Journal of Japanese Society of Oral Medicine*. 2012. p. 31–8.
23. Kimsa Ł, Tokarska-Rodak M. Occurrence of *Candida* spp in healthy oral microbiota. *Health Problems of Civilization*. 2020;14:124–30.
24. Zaremba ML, Daniluk T, Rozkiewicz D, Cylwik-Rokicka D, Kierklo A, Tokajuk G, et al. Incidence rate of *Candida* species in the oral cavity of middle-aged and elderly subjects. *Advances in Medical Sciences*. 2006;51 Suppl 1:233–6.
25. Mäkinen AI, Mäkitie A, Meurman JH. *Candida* prevalence in saliva before and after oral cancer treatment. *The Surgeon*. 2021;19:e446–51.
26. Soni P, Soni LK, Verma SK. Non *Candida albicans* *Candida* (NCAC) of oral cavity in head and neck cancer patients under cancer therapy: Prevalance, species identification and antimycotic sensitivity pattern. *IP International Journal of Medical Microbiology and Tropical Diseases*. 2020;4:88–93.

27. Thaweboon S, Thaweboon B, Srithavaj T, Choonharuangdej S. Oral colonization of *Candida* species in patients receiving radiotherapy in the head and neck area. *Quintessence International*. 2008 Feb;39:e52-57.
28. Ramirez-Amador V, Silverman S, Mayer P, Tyler M, Quivey J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1997 Aug;84:149–53.
29. Tarapan S, Matangkasombut O, Trachootham D, Sattabanasuk V, Talungchit S, Paemuang W, et al. Oral *Candida* colonization in xerostomic postradiotherapy head and neck cancer patients. *Oral Diseases*. 2019 Oct;25:1798–808.
30. Schelenz S, Abdallah S, Gray G, Stubbings H, Gow I, Baker P, et al. Epidemiology of oral yeast colonization and infection in patients with hematological malignancies, head neck and solid tumors. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2011 Jan;40:83–9.
31. Tanida T, Ueta E, Tobiume A, Hamada T, Rao F, Osaki T. Influence of aging on candidal growth and adhesion regulatory agents in saliva. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2001 Jul;30:328–35..
32. Bianchi CMPDC, Bianchi HA, Tadano T, Paula CRD, Hoffmann-Santos HD, Leite Jr DP, et al. Factors related to oral candidiasis in elderly users and non-users of removable dental prostheses. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2016;58.
33. Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, et al. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: Prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiology and Immunology*. 2004;19:347–51.
34. Mañas A, Cerezo L, De La Torre A, García M, Albuquerque H, Ludeña B, et al. Epidemiology and prevalence of oropharyngeal candidiasis in Spanish patients with head and neck tumors undergoing radiotherapy treatment alone or in combination with chemotherapy. *Clinical and Translational Oncology*. 2012;14:740–6.
35. Kermani F, Sadeghian M, Shokohi T, Hashemi S, Moslemi D, Davodian S, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* species isolated from oral lesions in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Current Medical Mycology*. 2021 Mar;7:44–50.

ANNEXES:

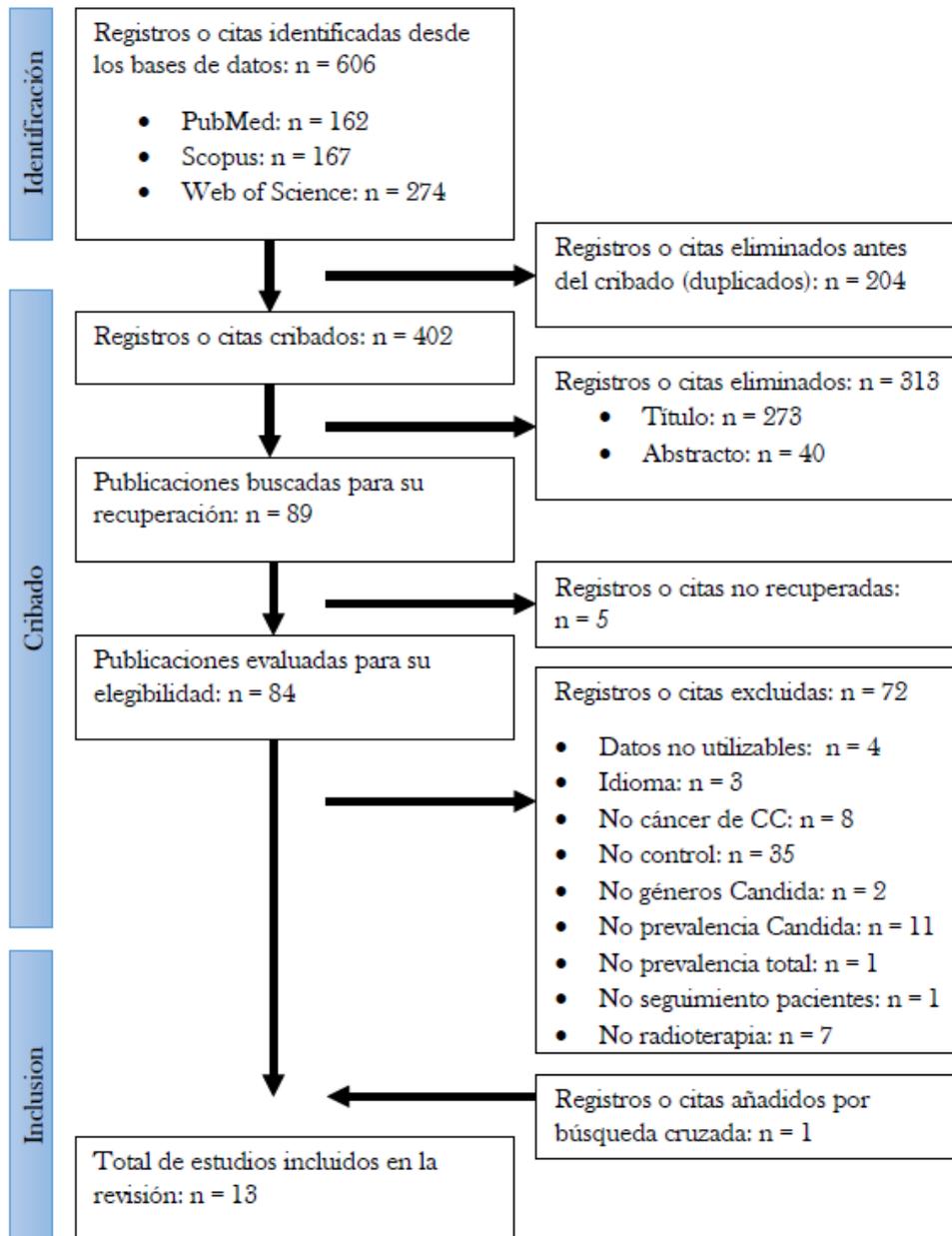


Figure 1: Flow chart of articles selection.

Source: own elaboración.

Table 1: Bias assessment table according to the STROBE Guide

	Artículos	Almsta hl et al.	Azim a et al.	Bajrachar ya et al.	Dambro so et al.	De Freita s et al.	Den g et al.	Freita s et al.	Gaetti - Jardi m et al.	Jain et al.	Martin ez et al.	Raml a et al.	Shrest ha et al.	Soni et al.
	STROBE Items													
Introduction	1. Title and Abstract	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	2. Context / Fundamen ts	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	3. Objectives	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Methods	4. Study Design	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	5. Context	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

6. Participants	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
7. Variables	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
8. Data sources / measurement	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
9. Bias	No	No	No	No	Partially	No	Partially	No	No	Partially	No	No	No
10. Sample size	Partially	Partially	Partially	Partially	Partially	Yes	Partially	No	No	Partially	Partially	No	Partially
11. Quantitative variables	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes
12. Statistics methods	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Results	13. Participants	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	14. Descriptive Data	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	15. Outcome variable data	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	16. Main results	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Discussion	17. Other's analysis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No
	18. Key results	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	19. Limitations	No	Yes	Partially	Yes	No	Yes							
	20. Interpretation	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

21. Generalities	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	No	Yes							
22. Funding	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Partially	Yes	No	Yes	No	Yes

Source: Own elaboration.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>

Table 2: Epidemiological characteristics of the selected studies

Articles	Number of patients	Number of controls	Proportion of males	Age	Type of cancer	Tumor location	Technique: RT alone or combined	Average dose of irradiation (Gy)
Almstahl et al.	13	13	69%	53	12 SCC, 1 mucoepidermoid carcinoma	Tonsil 10, Tongue 2, nasopharynx 1	Alone	67,98
Azima et al.	21	8	62%	64	–	–	Combined	–
Bajracharya et al.	60	60	73%	57, 7	–	tongue 19, buccal vestibule 15, Lg floor 7, labial vestibule 4, retromolar trigonule 4, others 11	Combined	55,26
Dambroso et al.	21	24	81%	54, 7	SCC	vocal cord 1,	Alone	57,94

						hard palate 1, supraglot tis 2, hypophar ynx 1, retromola r 1, larynx 7, parotid 1, tongue floor 4, tongue 1, lip inf 1, jugal mucosa 1		
De Freitas et al.	29	63	79%	61, 8	–	Pharynx 7, Oral floor 3, Tongue 3, Gingival border 5, Larynx 2, Facial skin 4, otros 5	Alone	23,4
Deng et al.	46	18	96%	55, 2	–	orophary nx 9, hypophar ynx 9,	73,91% combine d,	68,52

						nasopharynx 4, oral cavity 4, maxillary sinus 2, larynx 17, external canal 1	26,09% alone	
Freitas et al.	29	63	83%	61,4	–	–	Alone	–
Gaetti-Jardim et al.	28	28	71%	56,2	26 SCC, 1 acinar cell carcinoma, 1 basal cell carcinoma.	–	57,1% Combined 42,9% alone	62,33
Jain et al.	30	50	80%	48,56	SCC	–	53,33% Combined, 46,67% alone	–
Martinez et al.	55	55	78%	60	47 SCC, 8 other	Oral cavity 14, Oropharynx 17, Larynx 16, Hypopharynx 2, Salivary glands 5,	90,9% Combined, 9,1% alone	–

						Unknown 1		
Ramla et al.	50	49	–	–	–	–	Alone	–
Shrestha et al.	30	15	77%	64, 63	–	–	Alone	60
Soni et al.	55	50	73%	–	47,2% SCC (26), 29 no id°	25,5% larynx (14), 20% pharynx (11), 30 no Id	Combin ed	–

Source: Own elaboration.

Table 3: Prevalence of Oral Candidiasis and *Candida* spp Colonization in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy.

Legend: C Colo = Colonized Controls; C Cand = Prevalence of Candidiasis in Controls; P Colo = Colonized Patients; P Cand = Prevalence of Candidiasis in Patients.

Articles	Before				During			Post: ≥ 6 mes		
	C Colo	C Cand	P Colo	P Cand	C	P Colo	P Cand	C	P Colo	P Cand
Almståhl et al.	15,4%	0%	–	0%	/	–	–	/	53,8%	0,0%
Azima et al.	8,3%	–	–	–	/	–	–	/	–	–
Bajracharya et al.	20,0%	8,3%	–	–	/	90,0%	66,6%	/	–	–
Dambroso et al.	33,3%	–	45,5%	–	/	81,0%	–	/	–	–

de Freitas et al.	54,0%	9,5%	–	–	/	58,6%	41,4%	/	–	–
Deng et al.	55,6%	–	54,3%	–	/	–	39,1%	/	–	–
Freitas et al.	–	–	–	–	/	58,4%	–	/	–	–
Gaetti-Jardim et al.	–	–	–	0,0%	/	–	42,9%	/	–	14,3%
Jain et al.	20,0%	0,0%	–	–	/	66,7%	43,3%	/	–	–
Martinez et al.	10,9%	18,2%	–	–	/	–	–	/	70,9%	27,3%
Ramla et al.	42,9%	–	–	–	/	56,0%	–	/	–	–
Shrestha et al.	–	0,0%	–	16,7%	/	–	93,3%	/	–	–
Soni et al.	20,0%				/	63,6%		/		

Source: own elaboration.

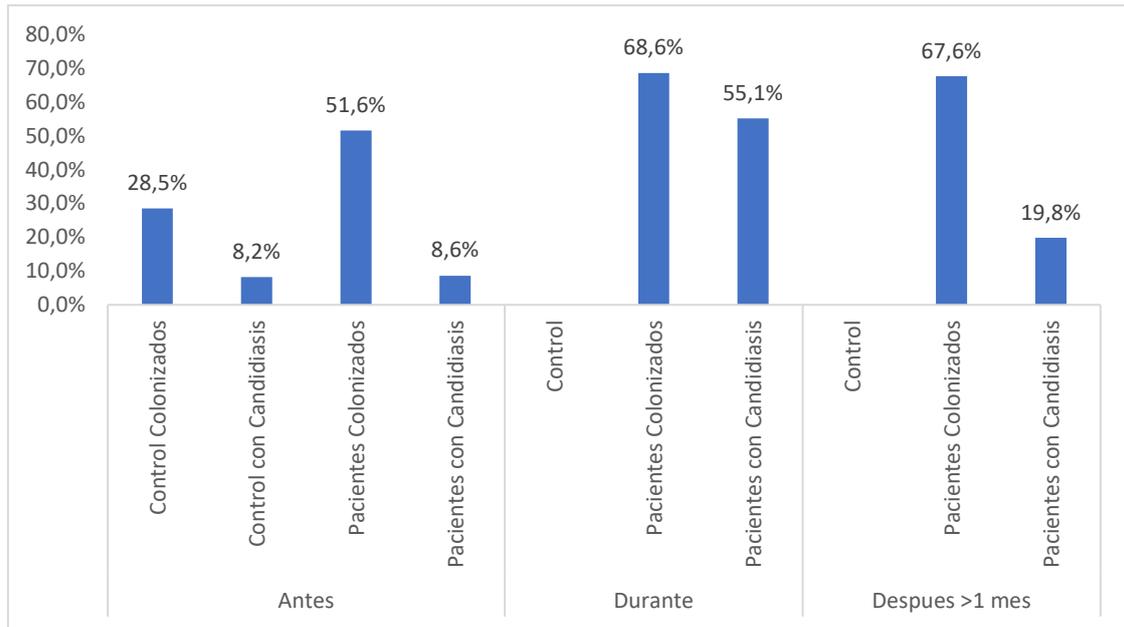


Figure 2: Synthesis of the prevalence of oral Candidiasis and *Candida* spp colonization in patients with head and neck cancer treated by radiotherapy.

Made using the weighted average with the population of each article.

Source: own elaboration.

Table 4: Colonization of the oral cavity by different strains of *Candida* spp. in patients with head and neck cancer treated by radiotherapy.

Leyenda: C= Control, A= Before, D= During, P= Post tratamiento (min 6 meses).

Artic les	<i>C. albicans</i>				<i>C. tropicalis</i>				<i>C. glabrata</i>				<i>C. parapsilosis</i>				<i>C. krusei</i>				<i>C. kefir</i>				<i>C. dublinensis</i>				<i>C. guillermoidii</i>							
	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P				
Alms tähl et al.	15			53																																
	,4			,8																																
	%			%																																
Azim a et al.		14	71			9,	57																													
	–	,3	,4		–	5	,1																													
		%	%			%	%																													
Bajr acha rya et al.	20		55		0,	18			0,	6,							0,	10																		
	,0		,0		0	,3			0	7							0	,0																		
	%		%		%	%			%	%							%	%																		
Dam bros	29	18	28		4,	9,	14		0,	18	14		0,	0,	14		0,	0,	9,		0,	4,														
	,2	,2	,6		2	1	,3		0	,2	,3		0	0	,3		0	0	5		0	–	8													
	%	%	%		%	%	%		%	%	%		%	%	%		%	%	%		%	%	%													

o et al.																
de Freitas et al.	42,6%	16,2%	3,7%	27,0%	9,3%	8,1%	11,1%	16,2%	5,6%	5,4%	1,9%	8,1%	1,9%	5,4%	7,4%	2,7%
Deng et al.	–	32,6%														
Freitas et al.	70,3%	16,7%	0,0%	25,0%			10,8%	16,7%							8,1%	0,0%
Gaetti-Jardim et al.	25,0%	82,1%	3,6%	10,7%	14,3%	21,4%	3,6%	3,6%	0,0%	3,6%	0,0%	3,6%	0,0%	10,7%		
Jain et al.	14,0%	6,7%	0,0%	36,7%					0,0%	6,7%						

Martinez et al.	5, 45 5 ,5 %	1, 9, 8 1 %	0, 1, 0 8 %		1, 3, 8 6 %	1, 0, 8 0 %		0, 7, 0 3 %
Ramla et al.	42 40 ,9 ,0 %	0, 0, 0 0 %	0, 10 0 ,0 %	0, 2, 0 0 %		0, 2, 0 0 %	0, 0, 0 0 %	
Shrestha et al.	- - -	0, 3, 3, 0 3 3 %	0, 3, 3, 0 3 3 %	0, 6, 10 0 7 ,0 %	0, 10 10 0 ,0 ,0 %			
Soni et al.	7, - 3 %	27 - ,3 %	7, - 3 %	3, - 6 %	3, - 6 %		7, - 3 %	3, - 6 %

Source: own elaboration.

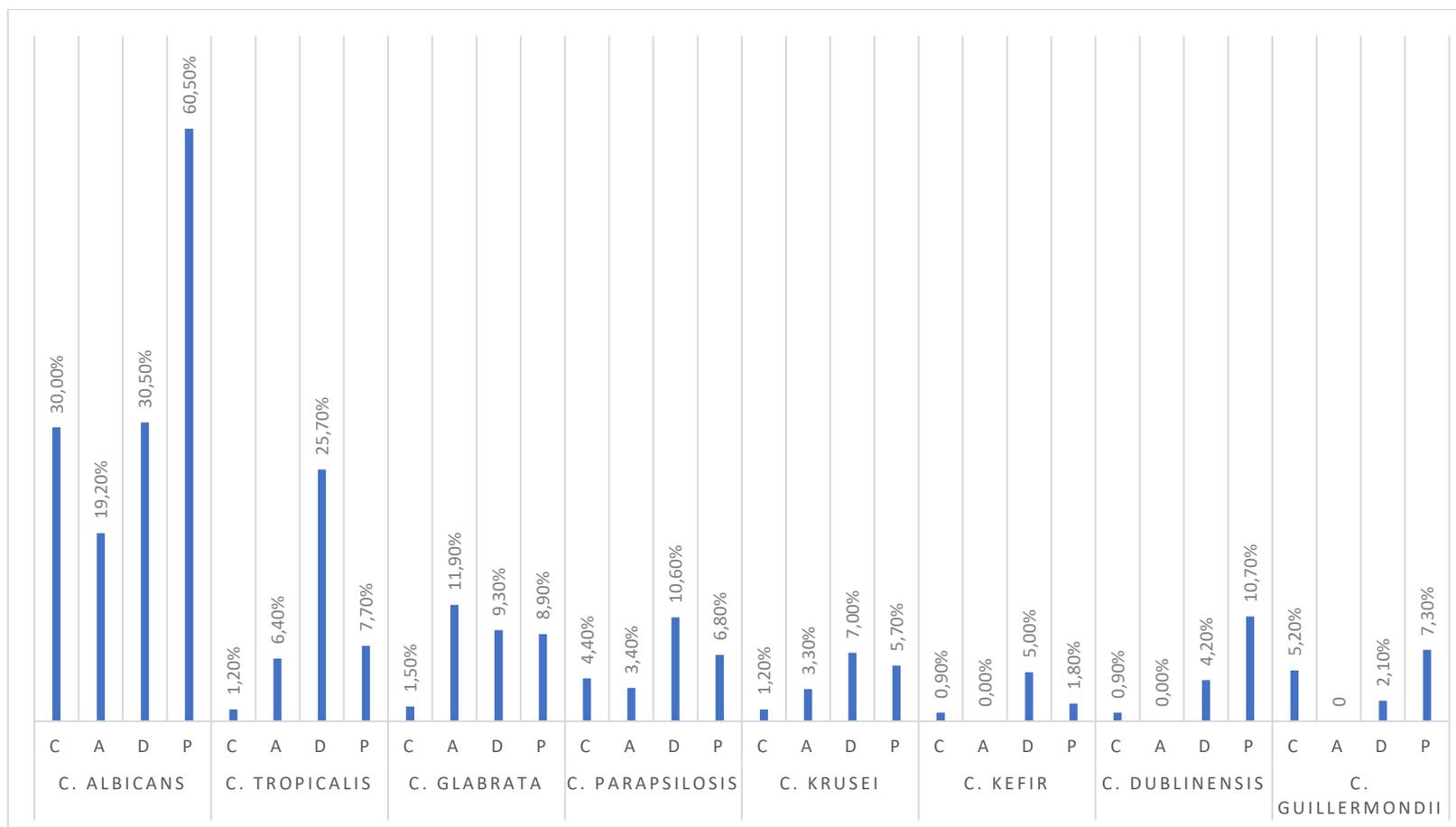


Figure 3: Synthesis of oral cavity colonisation by *Candida* spp strains in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. Made with unweighted mean (missing data for *C. dublinensis* and *C. guilliermondii*).

Source: own elaboration.

Prevalencia de *Candida* spp y de Candidiasis orales en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia: Revisión sistemática

Autores: Benjamin RIQUET ¹, Javier Roig²

1: Estudiante en 5th año de grado en Odontología en la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.

2: Profesor en Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.

Campus de Valencia

Paseo de la Alameda, 7

46010 Valencia

universidadeuropea.com

RESUMEN

Introducción: Las infecciones por *Candida* son comunes en pacientes sometidos a radioterapia por cánceres de cabeza y cuello, siendo la candidiasis orofaríngea (OPC) una complicación frecuente. La radioterapia compromete el sistema inmunitario, lo que hace a estos pacientes susceptibles de contraer infecciones oportunistas. Los estudios muestran una alta prevalencia de *Candida*, en particular *Candida albicans*, y de otras especies minoritarias como *Candida glabrata* y *Candida krusei*. Estas infecciones pueden exacerbar la mucositis inducida por la radiación, causando importantes molestias.

Objetivo general: Medir la prevalencia de *Candida* spp y candidiasis oral en pacientes tratados con radioterapia para un cáncer de cabeza y cuello. **Objetivo específico:** Establecer que cepas de *Candida* spp coloniza y en qué proporción.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science de 2003 hasta diciembre de 2023 con uso de palabras claves y criterios de elegibilidad específicos.

Resultados: De los 402 artículos potencialmente elegibles, 13 cumplieron con los criterios de inclusión. Tras extraer los datos, observamos una prevalencia media de *Candida* spp y de Candidiasis oral antes del tratamiento de radioterapia de 51,6% y 8,6% respectivamente. Esta prevalencia evoluciona hasta 68,6% y 55,1% durante el tratamiento y se estabiliza a 67,6% y 19,8% respectivamente en el periodo post tratamiento 6 meses después.

Conclusión: La prevalencia de *Candida* spp y de candidiasis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello aumenta durante el tratamiento de radioterapia, estabilizándose después. Las cepas de *C. albicans* predominan antes del tratamiento, pero durante este, las cepas no-albicans incrementan su prevalencia. Posteriormente, aunque *C. albicans* vuelve a ser dominante, la prevalencia general de colonización sigue siendo mayor que antes del tratamiento.

Palabras claves: *Candida* spp, *C. albicans*, *C. tropicalis*, cancer cabeza y cuello, radioterapia, chemiorradioterapia, prevalencia, colonización, candidiasis oral.

INTRODUCCION:

El cáncer de cabeza y cuello engloba las neoplasias de la cavidad oral, la faringe y la laringe, frecuentemente asociadas al consumo de tabaco y alcohol (1). Estos cánceres son predominantemente carcinomas de células escamosas (COCE) y requieren un enfoque de tratamiento multidisciplinar adaptado a cada caso (2). En España, entre 1997 y 2008, se produjeron 199.304 ingresos hospitalarios por cáncer de cabeza y cuello, afectando predominantemente a la cavidad oral, faringe y laringe. La incidencia aumentó con la edad y fue mayor en varones, aunque se observó un descenso en varones y un aumento en mujeres, lo que indica cambios en los patrones epidemiológicos (3). Entre 2009 y 2019, las tendencias de mortalidad mostraron una disminución en los hombres y tasas estables o en aumento en las mujeres, en particular en el cáncer de amígdala relacionado con el VPH (4). Estas tendencias reflejan los patrones mundiales, y Europa Occidental registra las tasas más elevadas en los hombres (5). Los principales factores de riesgo del cáncer de cabeza y cuello son el consumo de tabaco y alcohol y las infecciones por el VPH y el virus de Epstein-Barr (2). El COCE y el adenocarcinoma son los tipos predominantes, cada uno con características y localizaciones específicas. Los síntomas incluyen bultos, dolor de garganta, ronquera y disfagia. El diagnóstico se basa en exámenes físicos, pruebas de imagen y biopsias (6). Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapias dirigidas. La radioterapia es crucial como tratamiento primario y adyuvante (1). El pronóstico depende del estadio del cáncer y del estado general de salud del paciente, y la detección precoz es esencial para mejorar las tasas de supervivencia y la eficacia del tratamiento.

El microbioma oral es un componente vital del microbioma humano, esencial para la salud tanto oral como sistémica, que influye en enfermedades como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer (7). La cavidad bucal alberga más de 700 especies de microorganismos. Mantener este equilibrio es fundamental para la salud, ya que las alteraciones pueden provocar enfermedades (8). Factores como la genética, la dieta, la higiene bucal y hábitos como el tabaquismo pueden influir en el equilibrio microbiano (9). Un microbioma oral equilibrado es crucial para la salud bucodental, ya que ayuda a la digestión,

protege frente a patógenos y refuerza el sistema inmunitario. La disbiosis puede provocar caries, enfermedades periodontales y cáncer oral (10,11). Los tratamientos médicos, como la quimioterapia y la radioterapia, afectan profundamente al microbioma oral, aumentando la susceptibilidad a las infecciones y las complicaciones orales (12). En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, estos tratamientos aumentan la prevalencia de *Candida* spp y candidiasis oral (13).

Candida spp es un género de levaduras que suele ser comensal pero que puede convertirse en patógeno en determinadas condiciones. La candidiasis oral, o muguet, es una infección fúngica causada principalmente por *Candida albicans*, aunque también pueden ser responsables otras especies (14). Los síntomas incluyen manchas blancas en la boca, dolor y disfagia (15). Los factores de riesgo de la candidiasis oral incluyen inmunodeficiencias, diabetes y tratamientos como la quimioterapia y la radioterapia (16). El diagnóstico se basa en exámenes clínicos y cultivos microbiológicos. Los tratamientos incluyen antifúngicos como la nistatina y el fluconazol, y es crucial abordar los factores de riesgo subyacentes (17). Las medidas preventivas son esenciales, especialmente en pacientes con cáncer (18).

La radioterapia induce cambios en la mucosa oral y las glándulas salivales, lo que aumenta el riesgo de infecciones como la candidiasis oral debida a la mucositis y la xerostomía (19). Los pacientes con cáncer presentan síntomas complejos que requieren un enfoque multidisciplinar para un tratamiento eficaz (20). Una higiene bucal meticulosa, los tratamientos antifúngicos y las evaluaciones dentales periódicas son esenciales para controlar y prevenir la candidiasis oral en estos pacientes (21).

Hipótesis: en pacientes tratados con radioterapia para un cáncer de cabeza y cuello, la colonización por *Candida* spp y la prevalencia de candidiasis oral aumenta durante el tratamiento, además la mayoría de las colonizaciones se deben al género *C. Albicans*.

Objetivo general: Medir la prevalencia de *Candida* spp y candidiasis oral en pacientes tratados con radioterapia para un cáncer de cabeza y cuello.

Objetivo específico: Establecer que cepas de *Candida* spp coloniza y en qué proporción.

MATERIALES Y METODOS:

Se realizó una revisión sistemática en la Universidad Europea de Valencia (España) siguiendo las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). La pregunta PICO formulada para esta revisión fue la siguiente:

- P (Población): Pacientes con cáncer de cabeza y cuello
- I (Intervención): Radioterapia
- C (Comparación): Antes, durante y después de la radioterapia
- O (Resultados): Colonización por *Candida* spp y prevalencia de candidiasis oral

La pregunta PICO abordada en esta revisión fue: "¿Cuál es la prevalencia de cepas de *Candida* spp y candidiasis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello antes, durante y después de la radioterapia?".

Las fuentes de información incluyeron las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science. Los criterios de elegibilidad para la inclusión fueron: artículos publicados entre 2003 y 2023; estudios observacionales, series de casos, ensayos clínicos y estudios transversales; artículos que midieran la prevalencia de *Candida* spp en la cavidad oral antes, durante o después de la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello; publicaciones en inglés o español; y estudios con un grupo control sin tumores de cabeza o cuello. Los criterios de exclusión fueron: artículos con datos no utilizables; estudios que emplearan diversos métodos diagnósticos sin una medida de colonización global; y estudios que carecieran de un seguimiento adecuado.

La selección de los estudios fue realizada por un único revisor, que eliminó los duplicados mediante el programa informático ZOTERO y realizó un cribado detallado de los títulos, resúmenes y textos completos en función de los criterios de inclusión y exclusión. La extracción de datos se realizó mediante un formulario estandarizado para recopilar información sobre los detalles del estudio (autor, año, país), el diseño del estudio, las características de los participantes y los

controles, el tipo y la localización del cáncer, el tipo y la dosis de radioterapia, las muestras analizadas y los resultados primarios y secundarios.

La calidad de los artículos se evaluó mediante las directrices STROBE, y los estudios se clasificaron como de calidad alta, media o baja. La síntesis de los datos consistió en presentar los resultados en un resumen bibliográfico, con un diagrama de flujo y tablas que incluían datos epidemiológicos combinados, prevalencia de *Candida* spp / candidiasis oral antes / durante / después de la radioterapia, especies de *Candida* spp presentes y muestras utilizadas en los estudios.

RESULTADOS:

Se identificaron un total de 402 artículos tras eliminar duplicados de las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science. Estos artículos se sometieron a un cribado exhaustivo, donde se descartaron aquellos que no cumplían con los criterios de elegibilidad. Además, se incluyó un artículo adicional mediante referencias cruzadas, resultando en un total de 13 artículos seleccionados para la revisión sistemática. Este proceso de selección se detalla en el diagrama de flujo correspondiente (Figura 1).

Características de los estudios revisados:

Los 13 artículos seleccionados para la revisión fueron todos estudios observacionales de casos y controles. Todos los estudios revisados utilizaron diseños transversales o de cohortes. (Tabla 1)

Evaluación de sesgos: (Tabla 1)

Principales debilidades identificadas en los artículos:

- La identificación de sesgos por parte de los autores fue insuficiente y no se implementaron medidas adecuadas para reducirlos. Se utilizaron criterios de exclusión basados en factores de riesgo de candidiasis, pero sin especificar claramente su función, como malos hábitos (tabaquismo/alcoholismo), la afectación de las glándulas salivales por la radioterapia, la toma reciente de medicación antibiótica o antifúngica, el uso de dentaduras postizas o un bajo número de dientes.
- La justificación del tamaño de muestra fue otra debilidad. Idealmente, el tamaño de muestra debería calcularse en función de factores de colonización y frecuencia de candidiasis en pacientes tratados con

radioterapia. Sin embargo, la mayoría de los centros eligieron períodos arbitrarios para reclutar pacientes, lo que resultó en tamaños de muestra no basados en normas estadísticas.

- Falta de transparencia en la financiación: solo 7 de los 13 artículos especificaron si recibieron financiación, lo que afecta la percepción de independencia y confiabilidad de los estudios.

Síntesis de datos:

En la revisión se incluyeron un total de 467 pacientes y 496 controles. La mayoría de los pacientes eran hombres mayores de 50 años. La dosis de radioterapia administrada fue cercana a los 60 Gy, distribuidos en sesiones de 180-200 cGy cinco veces por semana. Los tipos de tumores fueron predominantemente cánceres orales y de la cavidad oral, aunque muchos estudios no especificaron la naturaleza exacta de los tumores tratados. La localización de los tumores incluyó principalmente la faringe, laringe, cavidad oral y lengua, con diferencias en el tratamiento recibido (CT y RT). (Tabla 2)

Prevalencia de Candidiasis Oral y Colonización por *Candida* spp: (Tabla 3, Figura 2)

- **Pretratamiento:** La colonización en controles fue del 28.5%, comparada con el 51.6% en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La prevalencia de candidiasis fue menor, con un 8.2% en controles y 8.6% en pacientes.
- **Durante el tratamiento:** La colonización por *Candida* spp aumentó a un promedio del 68.8% en pacientes, mientras que la prevalencia de candidiasis aumentó a un 55.1%.
- **Postratamiento:** La colonización se mantuvo en un 67.6% en pacientes, pero la prevalencia de candidiasis disminuyó a un 19.8%, indicando una recuperación gradual.

Colonización por géneros *Candida* spp: (Tabla 4, Figura 3)

- ***C. albicans*:** La prevalencia fue del 28.4% en controles y 30.7% en pacientes durante el tratamiento, aumentando significativamente a 57.3% postratamiento. Antes del tratamiento, la colonización en pacientes era del 19.7%.
- ***C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*:** Estas cepas mostraron una prevalencia baja 1%, 1.1%, y 1.2% respectivamente en controles y un aumento notable durante el tratamiento (22.7% para *C. tropicalis* y 7.0%

para *C. krusei*). La prevalencia disminuyó postratamiento (8%, 7.1%, y 5.3% respectivamente).

- **C. parapsilosis y C. kefir:** También mostraron una tendencia similar, con baja prevalencia antes del tratamiento, un aumento durante el tratamiento, y una reducción postratamiento.
- **C. dublinensis y C. guilliermondii:** Los datos fueron insuficientes para establecer una media global, aunque *C. dublinensis* mostró un aumento antes del tratamiento y se mantuvo estable, mientras que *C. guilliermondii* disminuyó durante el tratamiento y volvió a la normalidad después.

Estas tendencias reflejan un aumento de la colonización por diferentes cepas de *Candida* durante el tratamiento, seguido de una disminución postratamiento, destacando la importancia de monitorear y manejar la colonización en pacientes sometidos a radioterapia.

DISCUSSION:

Colonización por *Candida* spp.

Los resultados de esta revisión sistemática destacan la interacción entre la colonización por *Candida* spp y el desarrollo de candidiasis oral en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello.

Antes de la radioterapia, la tasa de colonización del 28.5% en el grupo de control comparada con el 8.2% de prevalencia de candidiasis indica una alta presencia de *Candida* spp en el microbiota oral que no siempre resulta en infección. Esta colonización refleja la naturaleza oportunista de *Candida* spp, que permanece comensal sin condiciones favorables para la infección. Estos valores son consistentes con otros estudios, aunque parecen ser inferiores. Umezawa et al. (2012) (22) encontraron una prevalencia del 30.6% en adultos jóvenes, mientras que Zaremba et al. (2006) y Kimsa et al. (2020) reportaron una prevalencia del 63.1% y 63.8% en ancianos, respectivamente (23,24). Estos estudios subrayan el papel de la saliva en la colonización por *Candida* spp.

El aumento significativo de la colonización al 51.6% antes de la radioterapia sugiere que factores relacionados con el cáncer o cambios previos al tratamiento, como la nutrición y la disminución de la inmunidad, pueden aumentar el crecimiento fúngico. Esto es consistente con estudios como el de Makinen et al. (2021) que encontró una prevalencia del 75% en pacientes con cáncer de cabeza y cuello antes del tratamiento (25).

Durante el tratamiento, la colonización por *Candida* spp aumentó del 51.6% al 68.6%, probablemente debido a la ruptura de la barrera mucosa y el debilitamiento inmunológico. Soni et al. (2020) y Thaweboon et al. (2008) (26,27) observaron prevalencias del 50% y 86.36%, respectivamente, durante la radioterapia . La hiposalivación inducida, el uso de prótesis dentales y la inmunosupresión son factores que contribuyen a este aumento, como se describe en los estudios de Ramirez-Amador et al. (1997) Tarapan et al. (2019) y Schelenz et al. (2011) (28–30).

Seis meses después del tratamiento, la colonización por *Candida* spp se mantuvo elevada al 67.6%. Esto puede atribuirse al efecto a largo plazo de la radioterapia sobre la producción de saliva y la alteración del microbiota oral .

Prevalencia de Candidiasis Oral

Antes del tratamiento, la candidiasis estaba presente tanto en los controles (8.2%) como en los pacientes (8.6%). Esto destaca que, aunque la candidiasis es una complicación importante de la radioterapia, también es un problema para la población general, especialmente los ancianos. Bianchi et al. (2016) muestran que la prevalencia aumenta con la edad y el uso de prótesis dentales (31,32).

Durante el tratamiento, la prevalencia de candidiasis aumentó notablemente del 8.2% al 55.1%, reflejando el impacto significativo de la radioterapia en el microambiente oral. Esto subraya la necesidad de estrategias de gestión y profilaxis antifúngica durante el tratamiento. El estudio de Belazi et al. (2004) obtuvieron resultados similares, con una prevalencia de candidiasis en el 76,92% de los casos (33).

Post-tratamiento, la prevalencia de candidiasis disminuyó al 19.8%, sugiriendo una recuperación parcial de la mucosa y la inmunidad. Sin embargo, la colonización por *Candida* spp siguió siendo alta . Este patrón indica que, aunque la cavidad oral puede volver a ser colonizada rápidamente por *Candida* spp., la capacidad de causar enfermedad disminuye a medida que mejoran las condiciones fisiológicas del huésped.

Colonización por Diferentes Cepas de *Candida* spp.

Candida albicans mostró una tasa de colonización del 28.4% en los controles y del 30.7% en los pacientes durante el tratamiento. Sin embargo, esta colonización aumentó significativamente al 57.3% post-tratamiento, debido al compromiso de las barreras mucosas y la respuesta inmunitaria . En otros

estudios, la prevalencia de *C. albicans* durante el tratamiento de radioterapia es generalmente superior al 50%: 86.36%, 69%, 60% (27,34,35)

Candida no-*albicans* (NAC) como *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei* mostraron un aumento significativo durante el tratamiento, con *C. tropicalis* y *C. krusei* aumentando al 22.7% y 7.0%, respectivamente. Esto sugiere que la radioterapia proporciona una ventaja selectiva a determinadas especies no-*Albicans*. Post-tratamiento, la prevalencia de estas especies disminuyó, pero se mantuvo elevada comparada con los niveles previos al tratamiento.

Limitaciones

Variabilidad en los resultados de colonización: La variabilidad significativa en la colonización oral por *Candida* spp puede atribuirse a factores como el número de dientes, el uso de prótesis dentales, la profilaxis antibiótica, los hábitos dietéticos y el estilo de vida. Las variaciones en las técnicas de radioterapia también influyen en el entorno oral.

Diferencias en los protocolos de muestreo y cultivo: Las discrepancias en los resultados se deben en gran medida a las variaciones en los métodos de muestreo y cultivo. La composición del microbiota oral varía según el tipo de muestra recogida y los métodos de identificación de cepas.

Inconsistencias en los informes y análisis: Las diferencias en la forma en que los estudios informan y analizan las cepas de *Candida* spp afectan la comparabilidad de los resultados. La falta de detalles sobre las cepas específicas limita la potencia estadística de los análisis sobre la prevalencia de candidiasis y colonización.

Estos resultados ilustran los cambios dinámicos en la colonización por *Candida* spp en respuesta a las tensiones fisiológicas e inmunológicas asociadas al cáncer y su tratamiento. Destacan la necesidad de estrategias específicas de control fúngico en el tratamiento del cáncer, especialmente en pacientes sometidos a radioterapia. Los estudios futuros deberían tratar de estandarizar los métodos de muestreo y cultivo para reducir la variabilidad y mejorar la comparabilidad. Además, los estudios longitudinales de seguimiento de pacientes individuales a lo largo de su tratamiento podrían proporcionar información más profunda sobre la dinámica temporal de la colonización por *Candida* spp y los factores específicos que influyen en el comportamiento de cada especie.

CONCLUSION:

1. Los resultados analizados mostraron una prevalencia dispar en cuanto a la colonización y la presencia de candidiasis. La prevalencia de especies de *Candida* spp fue menor antes de iniciar el tratamiento (51,6%) y fue aumentando durante (68,6%) y tras el tratamiento (67,6%). En cuanto a la prevalencia de la infección, se observó que aumentó durante el tratamiento (55,1%) para posteriormente volver a reducirse (19,8%) debido a la recuperación del sistema inmunitario.
2. Las cepas responsables de la colonización en el periodo previo al tratamiento son principalmente *C. albicans*. En varios estudios, *C. albicans* fue la única cepa identificada en el grupo de control. En los pacientes, se observan más cepas no-*albicans* (NAC) que en los controles, en particular *C. glabrata* (11,2%).
3. Durante el tratamiento, se observó un aumento de la prevalencia de cepas NAC y de *C. albicans*. Específicamente, *C. tropicalis* representó el 22,7%, *C. glabrata* 8,5% *C. parapsilosis* 8,4%, y *C. albicans* el 30,7%.
4. Después del tratamiento, se observó un regreso a una mayor prevalencia de *C. albicans*. Observamos una clara disminución de NAC (8,0% de *C. tropicalis*, 7,1% de *C. glabrata*), pero *C. albicans* permanece en alta prevalencia en la flora postratamiento (57,3%).
5. Estos hallazgos sugieren que la radioterapia impacta significativamente en la prevalencia y composición de especies de *Candida* oral, con un aumento notable durante el tratamiento y una recuperación parcial a los niveles y distribución de especies previos al tratamiento.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

BIBLIOGRAFIA:

1. Forastiere Arlene, Koch Wayne, Trotti Andrew, Sidransky David. *Head and Neck Cancer. New England Journal of Medicine. 2001;345:1890–900.*
2. Mody MD, Rocco JW, Yom SS, Haddad RI, Saba NF. Head and neck cancer. *The Lancet. 2021 Dec 18;398:2289–99.*
3. Gil Prieto R, Viguera P, Álvaro A, San-Martín M, Gil de Miguel A. The burden of hospitalizations for head and neck neoplasm in Spain (1997-2008): An epidemiologic study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2012 Jun 12;8:788–98*
4. Carazo-Casas C, Gil-Prieto R, Hernández-Barrera V, Gil de Miguel Á. Trends in hospitalization and death rates among patients with head and neck cancer in Spain, 2009 to 2019. *Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2022 Nov 30;18:2082192.*
5. Gupta B, Johnson NW, Kumar N. *Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. Oncology. 2016 Jun 1;91:13–23.*
6. Georgopoulos R, Liu JC. *Examination of the Patient with Head and Neck Cancer. Surgical Oncology Clinics of North America. 2015 Jul 1;24:409–21*
7. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018 Mar;99:883–93.*
8. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu WH, et al. The Human Oral Microbiome. *J Bacteriol. 2010 Oct;192(19):5002–17.*
9. Arweiler NB, Netuschil L. The Oral Microbiota. Schwartz A, editor. 2016;902:45–60.
10. Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AML, et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J. 2016 Nov;221(10):657–66.*
11. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. *Human oral microbiota and its modulation for oral health. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018 Mar;99:883–93.*
12. Inchingolo AD, Malcangi G, Semjonova A, Inchingolo AM, Patano A, Coloccia G, et al. *Oralbiotica/Oralbiotics: The Impact of Oral Microbiota on Dental Health and Demineralization: A Systematic Review of the Literature. Children. 2022 Jul 8;9:1014.*
13. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, et al. Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals. May RC, editor. *PLoS Pathogens. 2010 Jan 8;6:e1000713.*

14. Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontology* 2000. 2009 Feb;49:39–59.
15. Redding S, Dahiya M, Kirkpatrick W, Coco B, Patterson T, Fothergill A, et al. *Candida glabrata* is an emerging cause of oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation for head and neck cancer. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics*. 2004 Jan;97:47–52.
16. Nishii M, Soutome S, Kawakita A, Yutori H, Iwata E, Akashi M, et al. Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: a retrospective multicenter study of 326 patients. *Support Care Cancer*. 2020 Mar;28:1069–75.
17. Kragelund C, Reibel J, Pedersen AML. Management of Patients with Oral Candidiasis. In: Lyng Pedersen AM, editor. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 137–44.
18. Worthington H, Clarkson J, Eden O. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *The Cochrane Collaboration, editor*. 2002 Jul 22;CD003807.
19. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *The Lancet Oncology*. 2006 Feb;7:175–83.
20. Tolentino E de S, Centurion BS, Ferreira LHC, de AP, Damante JH, Rubira-Bullen IRF. literature review and suggestion of a clinical oral. *Journal of Applied Oral Science*. 2011 Oct;19:448–54.
21. Basu T, Laskar S, Gupta T, Budrukkar A, Murthy V, Agarwal J. Toxicity with radiotherapy for oral cancers and its management: A practical approach. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2012;8:72.
22. Umezawa Y, Ninomiya K, Mataga I. Prevalence of *Candida* Carriage in Healthy Oral Cavity. In: *Journal of Japanese Society of Oral Medicine*. 2012. p. 31–8.
23. Kimsa Ł, Tokarska-Rodak M. Occurrence of *Candida* spp in healthy oral microbiota. *Health Problems of Civilization*. 2020;14:124–30.
24. Zaremba ML, Daniluk T, Rozkiewicz D, Cylwik-Rokicka D, Kierklo A, Tokajuk G, et al. Incidence rate of *Candida* species in the oral cavity of middle-aged and elderly subjects. *Advances in Medical Sciences*. 2006;51 Suppl 1:233–6.
25. Mäkinen AI, Mäkitie A, Meurman JH. *Candida* prevalence in saliva before and after oral cancer treatment. *The Surgeon*. 2021;19:e446–51.
26. Soni P, Soni LK, Verma SK. Non *Candida albicans* *Candida* (NCAC) of oral cavity in head and neck cancer patients under cancer therapy: Prevalance, species identification and antimycotic sensitivity pattern. *IP International Journal of Medical Microbiology and Tropical Diseases*. 2020;4:88–93.

27. Thaweboon S, Thaweboon B, Srithavaj T, Choonharuangdej S. Oral colonization of *Candida* species in patients receiving radiotherapy in the head and neck area. *Quintessence International*. 2008 Feb;39:e52-57.
28. Ramirez-Amador V, Silverman S, Mayer P, Tyler M, Quivey J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1997 Aug;84:149–53.
29. Tarapan S, Matangkasombut O, Trachootham D, Sattabanasuk V, Talungchit S, Paemuang W, et al. Oral *Candida* colonization in xerostomic postradiotherapy head and neck cancer patients. *Oral Diseases*. 2019 Oct;25:1798–808.
30. Schelenz S, Abdallah S, Gray G, Stubbings H, Gow I, Baker P, et al. Epidemiology of oral yeast colonization and infection in patients with hematological malignancies, head neck and solid tumors. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2011 Jan;40:83–9.
31. Tanida T, Ueta E, Tobiume A, Hamada T, Rao F, Osaki T. Influence of aging on candidal growth and adhesion regulatory agents in saliva. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2001 Jul;30:328–35..
32. Bianchi CMPDC, Bianchi HA, Tadano T, Paula CRD, Hoffmann-Santos HD, Leite Jr DP, et al. Factors related to oral candidiasis in elderly users and non-users of removable dental prostheses. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2016;58.
33. Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, et al. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: Prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiology and Immunology*. 2004;19:347–51.
34. Mañas A, Cerezo L, De La Torre A, García M, Albuquerque H, Ludeña B, et al. Epidemiology and prevalence of oropharyngeal candidiasis in Spanish patients with head and neck tumors undergoing radiotherapy treatment alone or in combination with chemotherapy. *Clinical and Translational Oncology*. 2012;14:740–6.
35. Kermani F, Sadeghian M, Shokohi T, Hashemi S, Moslemi D, Davodian S, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* species isolated from oral lesions in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Current Medical Mycology*. 2021 Mar;7:44–50.

ANEXOS:

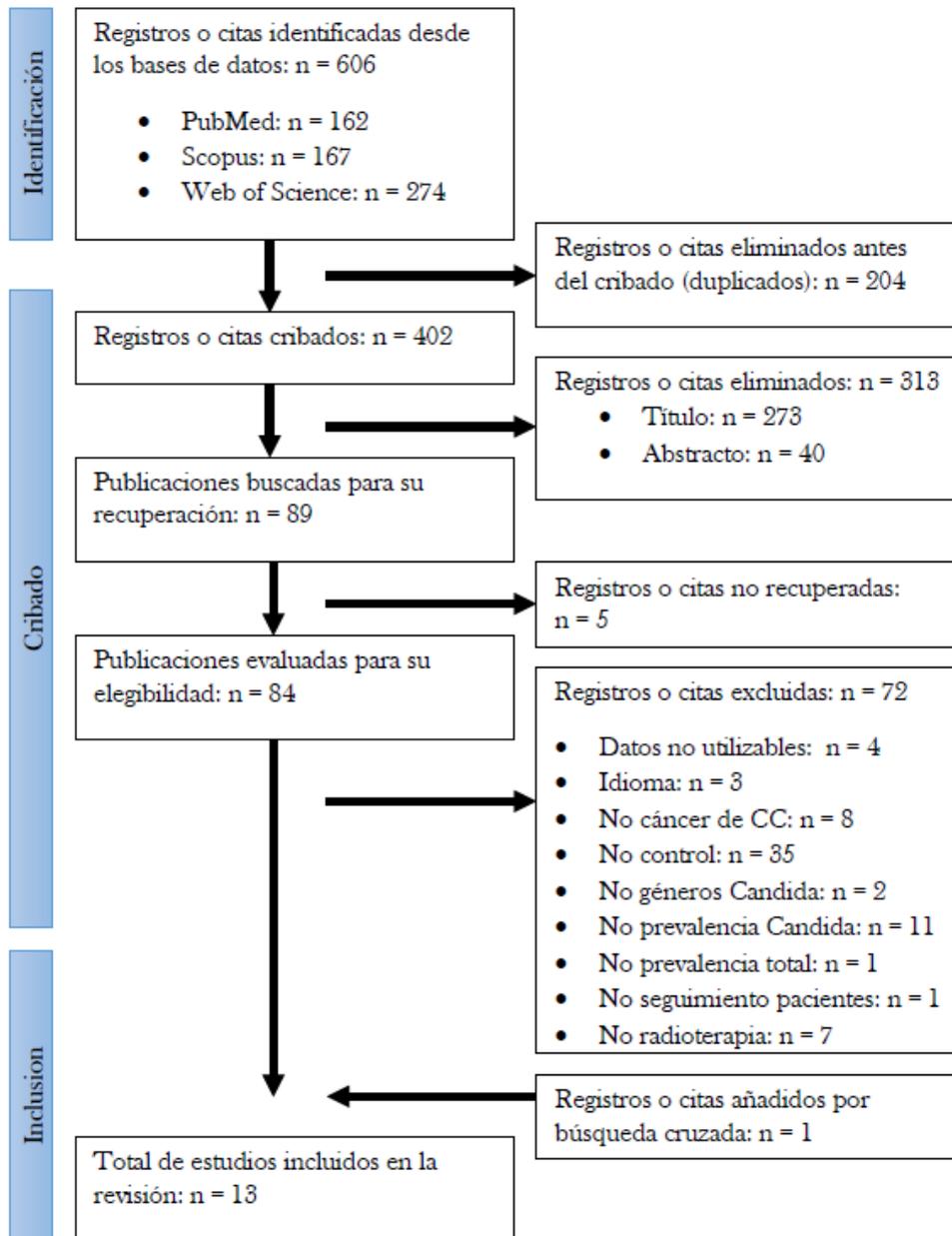


Figura 1: Diagrama de flujo de selección de los artículos.

Fuente: elaboración propia

Tabla 1: Tabla de evaluación de Sesgo según la Guía STROBE

	Artículos	Almsta hl et al.	Azim a et al.	Bajracha rya et al.	Dambro so et al.	De Freita s et al.	Den g et al.	Freita s et al.	Gaetti - Jardi m et al.	Jain et al.	Martin ez et al.	Raml a et al.	Shrest ha et al.	Soni et al.
	Puntos STROBE													
Introducción	1. Título y resumen	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	2. Contexto / Fundament os	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	3. Objetivos	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Métodos	4. Diseño del estudio	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	5. Contexto	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

6. Participantes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
7. Variables	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
8. Fuente de datos / medidas	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
9. Sesgos	No	No	No	No	Partially	No	Partially	No	No	Partially	No	No	No
10. Tamaño muestras	Partially	Partially	Partially	Partially	Partially	Yes	Partially	No	No	Partially	Partially	No	Partially
11. Variables cuantitativas	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes
12. Métodos Estadísticos	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Resultados	13. Participantes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	14. Datos descriptivos	Yes	Partially	Yes										
	15. Datos de variables de resultados	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	16. Resultados principales	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	17. Otros análisis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No
Discusión	18. Resultados claves	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

19. Limitaciones	No	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
20. Interpretación	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
21. Generalidades	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Partially	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
22. Financiación	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Partially	Yes	No	Yes	No	No	Yes

Fuente: Elaboración propia.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>

Tabla 2: Características epidemiológicas de los estudios seleccionados

Artículos	Número de pacientes	Número de controles	Proporción de hombres	Edad	Tipo de cáncer	Localización del tumor	Técnica: RT solo o combinado a CX/CT	Dosis media de irradiación (Gy)
Almstahl et al.	13	13	69%	53	12 COCE, 1 mucoepid ermoid carcinoma	Tonsil 10, Lengua 2, nasofaringe 1	Solo	67,98
Azima et al.	21	8	62%	64	–	–	Combinado	–
Bajracharya et al.	60	60	73%	57,7	–	lengua 19, vestibulo buccal 15, suelo Lg 7, vestibulo labial 4, trigono retromolar 4, otros 11	Combinado	55,26
Dambroso et al.	21	24	81%	54,7	COCE	cuerda vocal 1, paladar duro 1,	Solo	57,94

						supraglotis 2, hypopharynx 1, retromolar 1, larynx 7, parotid 1, suelo de la lengua 4, lengua 1, labio inf 1, mucosa yugal 1		
De Freitas et al.	29	63	79%	61,8	–	Pharynx 7, Oral floor 3, Tongue 3, Gingival border 5, Larynx 2, Facial skin 4, otros 5	Solo	23,4
Deng et al.	46	18	96%	55,2	–	oropharynx 9, hypopharynx 9,	73,91% combinado,	68,52

						nasopharynx 4, oral cavity 4, maxillary sinus 2, larynx 17, external canal 1	26,09% solo	
Freitas et al.	29	63	83%	61,4	–	–	Solo	–
Gaetti-Jardim et al.	28	28	71%	56,2	26 COCE, 1 acinar cell carcinoma, 1 basal cell carcinoma	–	57,1% Combinado, 42,9% solo	62,33
Jain et al.	30	50	80%	48,56	COCE	–	53,33% Combinado, 46,67% Solo	–
Martinez et al.	55	55	78%	60	47 COCE, 8 otros	Cavidad oral 14, Oropharynx 17, Larynx 16, Hypopharynx 2,	90,9% Combinado, 9,1% solo	–

						Salivary glands 5, Unknown n 1		
Ramla et al.	50	49	–	–	–	–	Solo	–
Shrestha et al.	30	15	77%	64,63	–	–	Solo	60
Soni et al.	55	50	73%	–	47,2% COCE (26), 29 no id°	25,5% larynx (14), 20% pharynx (11), 30 no Id	Combinado	–

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3: Prevalencia de Candidiasis Oral y Colonización por *Candida spp* en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia.

Leyenda: C Colo = Controles Colonizados; C Cand = Prevalencia de Candidiasis en los controles; P Colo = Pacientes Colonizados; P Cand = Prevalencia de Candidiasis en los pacientes.

Artículo	Antes				Durante			Post: ≥ 6 mes		
	C Colo	C Cand	P Colo	P Cand	C	P Colo	P Cand	C	P Colo	P Cand
Almståhl et al.	15,4%	0%	–	0%	/	–	–	/	53,8%	0,0%
Azima et al.	8,3%	–	–	–	/	–	–	/	–	–

Bajracharya et al.	20,0 %	8,3%	–	–	/	90,0 %	66,6 %	/	–	–
Dambroso et al.	33,3 %	–	45,5 %	–	/	81,0 %	–	/	–	–
de Freitas et al.	54,0 %	9,5%	–	–	/	58,6 %	41,4 %	/	–	–
Deng et al.	55,6 %	–	54,3 %	–	/	–	39,1 %	/	–	–
Freitas et al.	–	–	–	–	/	58,4 %	–	/	–	–
Gaetti-Jardim et al.	–	–	–	0,0%	/	–	42,9 %	/	–	14,3 %
Jain et al.	20,0 %	0,0%	–	–	/	66,7 %	43,3 %	/	–	–
Martinez et al.	10,9 %	18,2 %	–	–	/	–	–	/	70,9 %	27,3 %
Ramla et al.	42,9 %	–	–	–	/	56,0 %	–	/	–	–
Shrestha et al.	–	0,0%	–	16,7 %	/	–	93,3 %	/	–	–
Soni et al.	20,0 %				/	63,6 %		/		

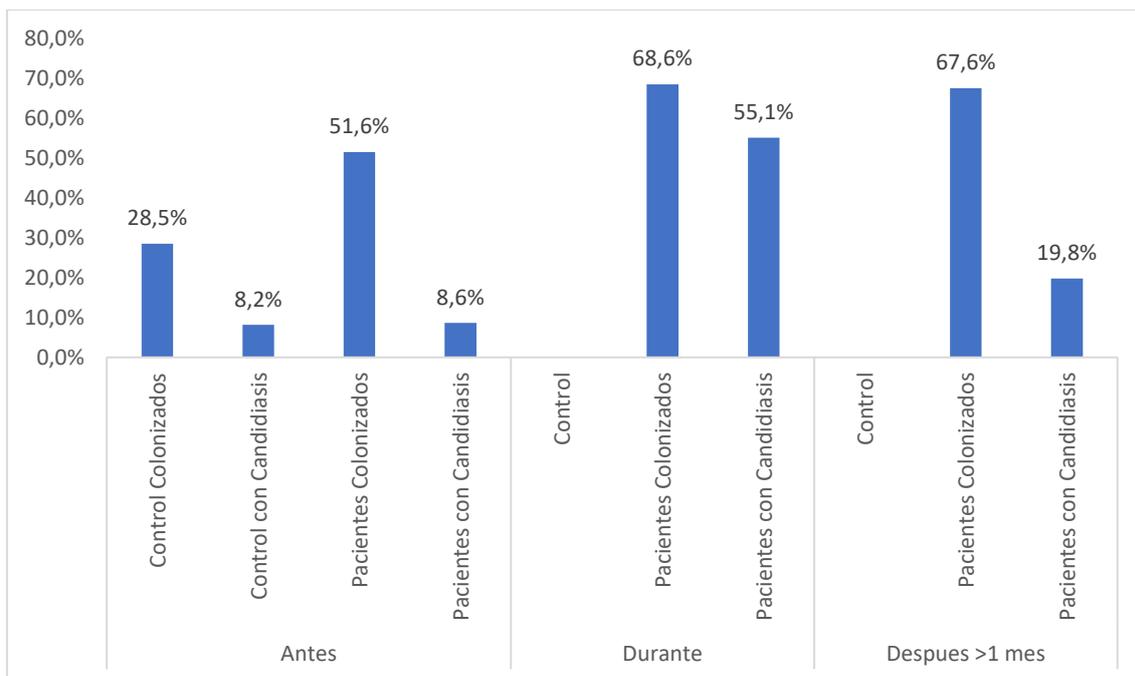


Figura 2: Síntesis de la prevalencia de Candidiasis oral y de la colonización por *Candida* spp en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados por radioterapia. Realizado mediante la media ponderada con la población de cada artículo.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4: Colonización de la cavidad oral por las diferentes cepas de *Candida* spp en pacientes con cancer de cabeza y cuello tratados por radioterapia.

Leyenda: C= Control, A= Antes, D= Durante, P= Post tratamiento (min 6 meses).

Articulo	<i>C. albicans</i>				<i>C. tropicalis</i>				<i>C. glabrata</i>				<i>C. parapsilosis</i>				<i>C. krusei</i>				<i>C. kefir</i>				<i>C. dublinensis</i>				<i>C. guillermoidii</i>			
	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P	C	A	D	P
Alms táhl et al.	15			53																												
	,4			,8																												
	%			%																												
Azim a et al.		14	71			9,	57																									
	–	,3	,4		–	5	,1																									
		%	%			%	%																									
Bajr acha rya et al.	20		55		0,	18			0,	6,							0,	10														
	,0		,0		0	,3			0	7							0	,0														
	%		%		%	%			%	%							%	%														
Dam bros	29	18	28		4,	9,	14		0,	18	14		0,	0,	14		0,	0,	9,		0,	4,										
	,2	,2	,6		2	1	,3		0	,2	,3		0	0	,3		0	0	5		0	–	8									
	%	%	%		%	%	%		%	%	%		%	%	%		%	%	%		%	%	%									

o et al.																
de Freitas et al.	42,6%	16,2%	3,7%	27,0%	9,3%	8,1%	11,1%	16,2%	5,6%	5,4%	1,9%	8,1%	1,9%	5,4%	7,4%	2,7%
Deng et al.	–	32,6%														
Freitas et al.	70,3%	16,7%	0,0%	25,0%			10,8%	16,7%							8,1%	0,0%
Gaetti-Jardim et al.	25,0%	82,1%	3,6%	10,7%	14,3%	21,4%	3,6%	3,6%	0,0%	3,6%	0,0%	3,6%	0,0%	10,7%		
Jain et al.	14,0%	6,7%	0,0%	36,7%					0,0%	6,7%						

Martinez et al.	5,5 %	45,5 %	1,8 %	9,1 %	0,0 %	1,8 %		1,8 %	3,6 %	1,8 %	0,0 %		0,0 %	7,3 %
Ramla et al.	42,9 %	40,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	10,0 %	0,0 %	2,0 %		0,0 %	2,0 %	0,0 %	0,0 %	
Shrestha et al.	-	-	0,0 %	3,3 %	3,3 %	0,0 %	3,3 %	0,0 %	6,0 %	10,0 %	0,0 %	10,0 %		
Soni et al.	-	7,3 %	-	27,3 %	-	7,3 %	-	3,6 %	-	3,6 %		-	7,3 %	3,6 %

Fuente: elaboración propia.

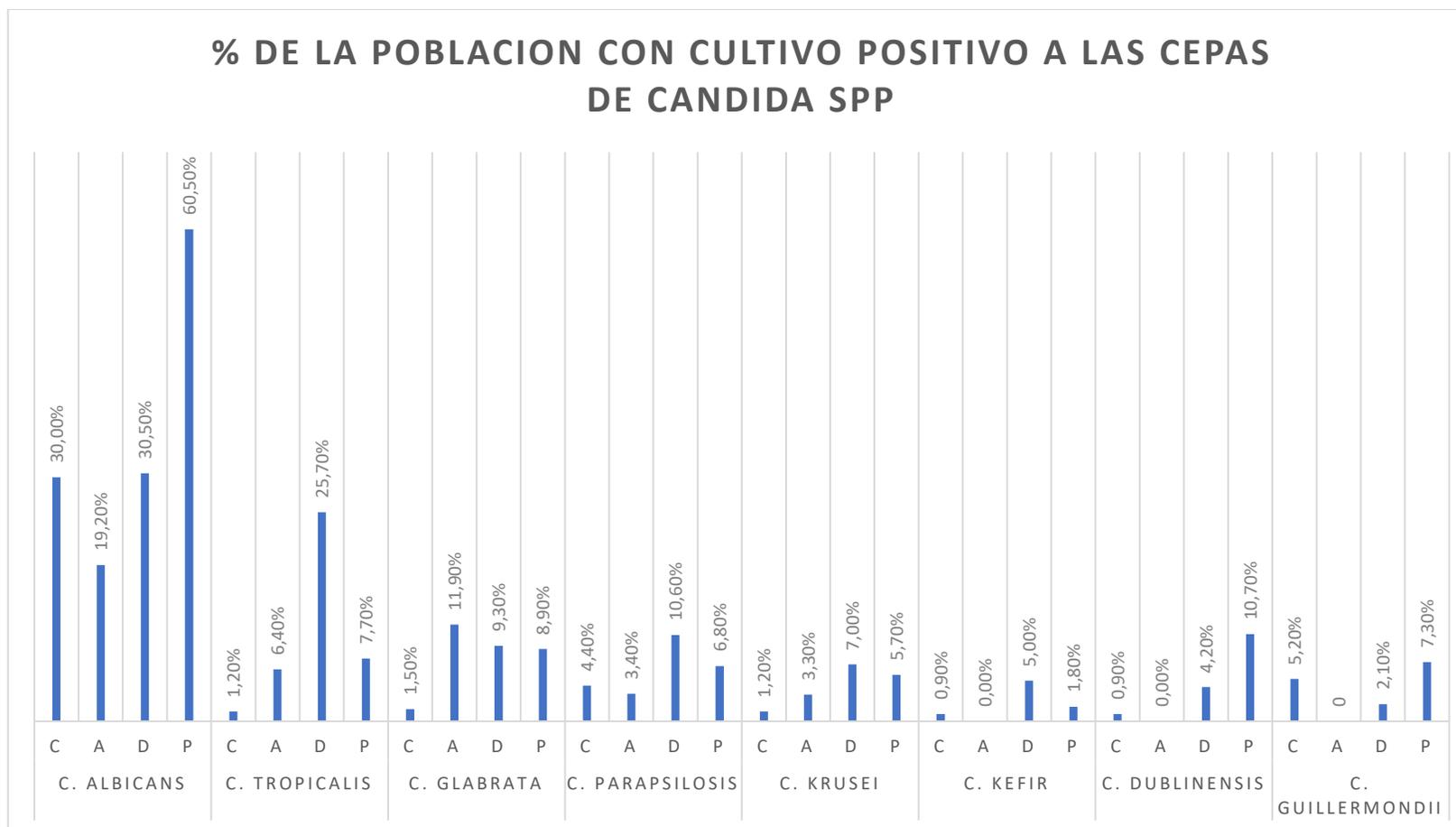


Figura 3: Síntesis de la colonización de la cavidad oral por las de cepas de *Candida spp* en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia. Realizado con la media no ponderada (falta de datos para *C. dublinensis* y *C. guilliermondii*).

Fuente: elaboración propia.