

Impacto de la Diabetes Mellitus en la prevalencia de Candidiasis oral: una revisión sistemática

Impact of Diabetes Mellitus on the prevalence of oral Candidiasis: A systematic Review

Recibido: 26 de julio de 2024 • **Aprobado:** 30 de agosto de 2024

Nicolas Benítez Gómez

Estudiante del programa de Medicina, Fundación Universitaria San Martín
Sede Bogotá, Semillero SEINCI.

E-mail: 10211201011@est.sanmartin.edu.co **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0001-5729-4148>

Sarah Carmona Guarnizo

Estudiante del programa de Medicina, Fundación Universitaria San Martín
Sede Bogotá, Semillero SEINCI.

E-mail: carmonasarah74@gmail.com **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0008-7221-1815>

Isaac Castillo Aguas

Estudiante del programa de Medicina, Fundación Universitaria San Martín
Sede Bogotá, Semillero SEINCI.

E-mail: isaacdca2004@gmail.com **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0002-1860-5836>

Carolina Saavedra Mancera

Estudiante del programa de Medicina, Fundación Universitaria San Martín
Sede Bogotá, Semillero SEINCI

E-mail: pausaavedra.mancera18@gmail.com **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0004-6309-9850>

Julio Giraldo Forero

Biólogo, Magister en Biología- Parasitología Tropical, Docente del programa de Medicina, Fundación Universitaria San Martín Sede Bogotá, Semillero SEINCI, Grupo de Investigaciones INSAFUSM.

E-mail: julio.giraldo@sanmartin.edu.co **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7308-8443>

María Orozco Martínez

Bióloga, Magister en Ciencias Biológicas, Docente del programa de Medicina, Fundación Universitaria San Martín Sede Bogotá, Semillero SEINCI Grupo de Investigaciones INSAFUSM.

E-mail: maria.orozco@sanmartin.edu.co **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0458-4002>

Autor de correspondencia: María Camila Orozco. Carrera 18 No 80-35, Bogotá, Colombia. E-mail: maria.orozco@sanmartin.edu.co.

Cómo citar: Orozco-Martínez M, Giraldo-Forero J, Saavedra-Mancera P, Benítez-Gómez N, Carmona-Guarnizo S y Castillo-Aguas I. Impacto de la Diabetes Mellitus en la prevalencia de Candidiasis oral: una revisión sistemática. Revista Sanmartiniana de Ciencias de la Salud. 2024: Vol 1, pág. 88 a 99. ISSN 3028-6689

Conflicto de interés y financiación: Este trabajo fue realizado con el apoyo de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Fundación Universitaria San Martín Sede Bogotá y su semillero SEINCI, semillero de investigación en Ciencias Básicas. Los autores declaramos no tener conflicto de interés bajo ningún precepto para este estudio.

Resumen

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por altos niveles de glucosa en sangre aumentando el riesgo a sufrir infecciones. A pesar de que se ha documentado un mayor riesgo de candidiasis oral en pacientes diabéticos por inmunosupresión, niveles elevados de glucosa en saliva y cambios en la microbiota, los estudios aún presentan resultados heterogéneos que denotan la necesidad de realizar esta revisión. El objetivo de esta revisión fue el de sintetizar la evidencia disponible para evaluar la asociación entre la candidiasis oral y la diabetes reportada y realizar un análisis sobre los factores de riesgo específicos, la eficacia en las intervenciones preventivas y terapéuticas de acuerdo a la evidencia. Los datos encontrados sugieren una estrecha relación entre la diabetes y las infecciones por *Cándida* debido a que la totalidad de los artículos revisados encontraron una mayor proporción de cepas aisladas desde pacientes diabéticos frente a pacientes no diabéticos.

Palabras clave: Candidiasis oral; Diabetes Mellitus; Prevalencia; Factores de riesgo; Calidad de vida.

Introducción

Diabetes

La Diabetes Mellitus (DM), es definida como un desorden metabólico o autoinmune crónico caracterizado por variaciones en la secreción, acción o respuesta tisular a la insulina y que desencadena alteraciones en el metabolismo de la glucosa^{1,2,3}. Esta puede dividirse en dos tipos 1) Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) y 2) Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2)^{1,3}. La insulina juega un papel crucial en el mantenimiento de la glucosa sérica y esto debido a que es quien promueve el ingreso de la glucosa a las células del músculo y tejido adiposo, manteniendo la homeostasis de la glucosa en el organismo⁴.

La insulina es una hormona peptídica, constituida por dos subunidades proteicas conocidas como cadenas A y B. La cadena A está constituida por 21 aminoácidos mientras que la cadena B por 30 aminoácidos, ambas unidas entre sí por puentes disulfuro⁵. Al ser una hormona, la insulina tiene función de mensaje en la señalización celular activando cascadas de señalización intracelular a través de receptores de membrana acoplados a enzimas, conocidos como los receptores de insulina (IR)⁶. Los roles asociados a la señalización involucran la función del hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo, dando como respuestas cambios metabólicos y biosíntesis de proteínas transportadoras. Otras funciones de la insulina son actuar como regulador homeostático de los riñones, del desarrollo óseo, disfunción vascular, entre otros⁷.

La DMT1 se desarrolla a partir de una respuesta

autoinmunitaria sobre las células beta pancreáticas (i.e. células productoras de insulina) destruyendo su estructura y, por ende, limitando su función, impidiendo así la secreción normal de insulina que como resultado lleva a su disminución en concentración sérica y tisular, provocando hiperglucemia^{1,8,9,10}. El mecanismo celular de esta patología, resumidamente, es un proceso mediado por Linfocitos T CD4 que activan los linfocitos T CD8 para que ejerzan su acción citotóxica contra las células beta pancreáticas, provocando así la destrucción de estas^{8,11}.

La DMT2 es una patología metabólica consiste en resistencia tisular a la insulina, por alteraciones en los receptores celulares de esta hormona, lo cual no solo produce hiperinsulinemia, la cual progresivamente se disipa por la disfunción de las células beta pancreáticas hasta llegar a la deficiencia insulínica, sino también hiperglucemia, puesto que los tejidos no tienen la capacidad de incorporar la glucosa^{2,3,9,12}.

Candidiasis oral

La candidiasis oral es una enfermedad que ocurre por una infección fúngica a nivel de la cavidad bucal producida mayormente por el microorganismo de tipo hongo dimórfico *Candida albicans* seguida de *Candida glabrata* ambos pertenecientes a la familia de las levaduras. De manera natural se encuentra en nuestra microbiota oral, gastrointestinal, epitelial y en el sistema genitourinario en bajas proporciones¹³. Sin embargo, este microorganismo se caracteriza por ser oportunista al atacar principalmente a personas inmunosuprimidas como por ejemplo aquellas que se encuentran sometidas

a procedimientos oncológicos, pacientes con trasplante de órganos, con enfermedades crónicas como lo es la Diabetes Mellitus e incluso en personas que tengan deficiente nutricional y escasa higiene dental^{13,14,15}.

Este agente puede causar daño al tener variedad de factores de virulencia entre ellos su capacidad de adhesión al poseer adhesinas, enzimas que facilitan la colonización en el tejido epitelial y mucoso, además de su capacidad para producir y secretar proteasas, fosfolipasas y lipasas, enzimas encargadas de descomponer las células epiteliales¹⁶.

En cuanto a la sintomatología presentada, en la candidiasis oral el paciente referirá dolor al consumir alimentos o al tragar principalmente. Además, será posible observar placas pseudomembranosas en las mucosas que son de coloración blanquecina y que estarán compuestas por detritos celulares, filamentos de hifas, epitelio descamado, restos de alimentos, bacterias y células leucocitarias¹⁷. Por otro lado, la candidiasis oral también puede presentarse de forma eritematosa atrófica que es posible detectarla ya que se aprecian en las mucosas coloraciones rojizas brillantes que provocan dolor tipo quemazón en el paciente. Este signo es muy característico en la lengua en la cual será visible la atrofia de las papilas linguales, otros signos que acompañan esta enfermedad son la queilitis angular generalmente en la comisura de la boca, la glositis romboidal y la lengua vellosa^{18,19}.

Mecanismos fisiopatológicos de la infección en pacientes diabéticos

En condiciones normales, las células de las glándulas salivales producen calicreína, una enzima que convertirá a la alfa-2-globulina en bradicinina un vasodilatador muy importante en la producción de la saliva aumentando el diámetro de los vasos sanguíneos y por ende los suministros de agua, electrolitos y nutrientes como la glucosa para el mantenimiento de las células y su función²⁰. Cuando la sangre mantiene de manera prolongada los niveles altos de glucosa, tal y como ocurre en la diabetes, las células acinares o acinos de las glándulas salivales se hipertrofian como mecanismo de adaptación inicial a la sobrecarga y al no poder metabolizar toda la cantidad de carbohidratos en sangre. La célula se ve obligada a expulsar la glucosa a través de la membrana semipermeable hacia los conductos salivales, teniendo así niveles más altos de lo normal en la saliva. Esta condición provocará la necrosis de los acinos debido al daño de las membranas celulares y sus alteraciones intra-

celulares llevando a la hiposecreción de saliva²¹.

Los acinos que sirven de capa protectora en la cavidad oral, proveen enzimas como la lisozima quien combate las bacterias y ptialinas que degradan el almidón, ayudando a la alimentación del microbiota, atenuando a las toxinas microbianas e inhibiendo la adhesión de los microorganismos a las células epiteliales, también se encargan de mantener el pH²². De acuerdo a lo anterior, la pérdida de la integridad de la membrana de los acinos, traerá como consecuencia una disbiosis por el cambio en el pH y así el sobrecrecimiento de bacterias y hongos oportunistas como *Candida albicans*^{23, 24}.

Evidencia clínica de la asociación entre la diabetes y la candidiasis oral

El papel del género *Candida* como precursor de la candidiasis entre los pacientes diabéticos fue descrito por primera vez por Odds en 1988, quien observó una tasa más alta de candidiasis oral en pacientes con Diabetes Mellitus que en individuos sanos²⁵. Desde un punto de vista fisiopatológico, los diabéticos presentan un ambiente propicio para la multiplicación y proliferación de *Candida* debido a la alteración del microbiota por cambios dietéticos y por la reducción de secreciones intestinales, así como el deterioro de la función hepática por el uso continuo de antimicrobianos, enfermedades coexistentes y de la deficiencia generalizada de nutrientes clave²⁶.

Por ejemplo, *C. albicans* posee una variedad de factores de virulencia, entre los cuales las enzimas aspartil proteinasa, constituyen un factor determinante en la patogénesis de esta en pacientes inmunocomprometidos y esto debido a que degrada de barreras protectora del huésped, degrada proteínas del sistema inmune y mejora la capacidad de adhesión de *Candida* en su colonización²⁷. Es importante resaltar que en este mismo estudio se observó que aislamientos de *Candida* desde pacientes inmunocomprometidos que padecen candidiasis oral tienen una mayor actividad proteolítica que los procedentes de sujetos no inmunosuprimidos.

La candidiasis oral es común en pacientes diabéticos con una prevalencia del 13,7 al 64% y la mayoría de las lesiones son asintomáticas. Las especies del género *Candida* aisladas que se encuentran con mayor frecuencia en la cavidad bucal de los pacientes con DM son *Candida albicans* (75 a 86,5%), *C. krusei* (4%) y *C. glabrata* (5%), que se encuentran principalmente en la superficie de la lengua, seguida del paladar y la mucosa oral²⁷. Los pacientes con DMT2 tienen

un mayor riesgo de sufrir infecciones oportunistas como candidiasis oral y vaginal, enfermedades periodontales y gingivales²⁸. Otros resultados sugieren que las especies de *Candida* tienen predilección por colonizar la cavidad bucal, particularmente en pacientes con diabetes, con porcentajes entre el 60% y el 80% de los diabéticos²⁹. Los diabéticos suelen contraer infecciones por levaduras. *Candida spp.* se encuentra con frecuencia en pacientes con un control glucémico deficiente, y ya se ha demostrado que el aumento de los niveles de glucosa en la saliva está relacionado con la portación oral de *Candida*³⁰.

Si bien hay una evidencia clínica de relación entre la candidiasis oral y DM, la importancia clínica particularmente radica sobre la persistencia y la resistencia al tratamiento, lo que puede complicar el manejo clínico. Varios autores han reportado la resistencia de *Candida* al tratamiento antifúngico con el Fluconazol^{31,32,33}. Incluso, las candidiasis orales mixtas en pacientes con diabetes presentan complicaciones en su tratamiento, que al ser inespecífico puede llevar a complicaciones por ineficacia³⁴.

A pesar de la evidencia acumulada sobre la relación entre la candidiasis oral y la DM, existen inconsistencias y vacíos significativos en la literatura actual. Muchos de los estudios han venido documentando una prevalencia importante en candidiasis oral, así como también una resistencia mayor en pacientes diabéticos, pero los resultados carecen de análisis comparativo. Además, la escasez en los estudios en los que se incluyen factores de riesgo y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes justifica la realización de esta investigación. Esta revisión sistemática se propone para entender, no solo la relación entre estas dos condiciones sino también el de poder reconocer patrones claros a través de una evaluación crítica de los estudios existentes. Al proporcionar una visión consolidada y basada en la evidencia, esta revisión busca informar a futuras investigaciones y guiar la práctica clínica para mejorar el manejo y tratamiento de la candidiasis oral en pacientes con DM.

Métodos

La revisión sistemática a continuación fue construida basándose en la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) y se realizó con la información registrada en las bases de datos seleccionadas hasta el 30 de junio del 2024.

Criterios de elegibilidad

La elegibilidad de los estudios fue determinada a través del título, resumen y palabras clave, haciendo énfasis en los términos “diabetes” y “*Candida* oral o bucal”. La revisión no tuvo restricciones frente al idioma, pero sí frente a la fecha de publicación de los estudios que van desde 2014 a 2024. La búsqueda fue limitada a artículos de investigación original en revistas científicas: otras consideraciones adicionales se especifican a continuación:

1. Artículos que estudiaron adultos sobre los 18 años.
2. Artículos que incluían paciente con diagnóstico previo de diabetes y candidiasis exclusivamente oral.
3. Artículos publicados entre el 2014 y 2024 en revistas científicas indexadas.
4. Artículos escritos en cualquier idioma.

Los artículos excluidos fueron aquellos que:

1. Incluyeran menores de edad en sus estudios.
2. No especificaran claramente el diagnóstico de diabetes.
3. Incluyeran pacientes con otros tipos de candidiasis.
4. Fueran trabajos de grado y disertaciones doctorales.
5. No incluyeran el texto completo ya fuera libre o no.

Adicional a los criterios de inclusión y exclusión incluidos para los artículos resultados de la búsqueda primaria con el fin de descartar artículos irrelevantes. Estos criterios de inclusión adicionales fueron:

1. Artículos resultado de investigación de estudios experimentales.
2. Artículos resultado de investigación que incluían grupos comparativos.
3. Artículos resultado de investigación que solo incluían candidiasis oral como consecuencia de diabetes.

Los criterios de exclusión adicionales fueron:

1. Artículos de revisión narrativa o sistemática.
2. Artículos de encuesta.
3. Ponencias de conferencias.

Fuentes de información

La construcción de esta revisión inició con la se-

lección de palabras clave que permitieron establecer como relevante el tema de investigación. La revisión preliminar se realizó usando Las librerías digitales Scopus y Pubmed. Las palabras usadas correspondieron a los términos en el idioma inglés debido a que al menos la segunda lengua para los artículos no originales en inglés corresponde a este idioma.

Estrategias de búsqueda

Para asegurar la comprensión y la buena selección de las palabras clave usadas en la búsqueda, así como para afinar los criterios de inclusión y exclusión en la evaluación del material a incluir en esta búsqueda sistemática, se usó el marco PICO. Los resultados son especificados a continuación:

1. P (Población): Pacientes adultos (mayores de 18 años) diagnosticados con diabetes tipo 1 o 2.
2. I (intervención/Exposición): Diagnóstico de candidiasis bucal o presencia de candidiasis bucal en pacientes.
3. C (Comparación): Pacientes adultos sin diabetes o con enfermedades crónicas no relacionada con diabetes.
4. O (Outcome- resultado): Resultados relacionados con la prevalencia, severidad de la candidiasis bucal y calidad de vida relacionada con la salud oral. Gravedad de la infección por candidiasis oral.
5. S (Diseño de estudio): Tipos de estudio que se incluirán en la revisión (Observacionales,

y ensayos clínicos relevantes.

De acuerdo al modelo PICO se escogieron los siguientes términos:

1. P (Población): “diabetes mellitus”, “diabetes type 1”, “diabetes type 2”, “diabetic patients”
2. I (Intervención): “oral candidiasis”, “oral thrush”, “Candida infection”, “oral mycosis”
3. C (Comparación): “without diabetes”, “non-diabetics”, “healthy controls”, “other chronic disease”
4. O (Outcome/Resultados): “prevalence”, “severity”, “incidence”, “oral health-related quality of life”
5. S (Diseño del estudio): “observational study”, “cohort study”, “case-control study”, “clinical trial”

La ecuación de búsqueda fue definida interactuando los términos arriba expuestos mediante operadores Booleanos básicos (AND, OR, NOT). Debido a que las bases de datos usadas presentan diferentes requerimientos de sintaxis en la búsqueda, para cada una de ellas fue usado una estrategia de diferentes combinaciones. Las ecuaciones debieron simplificarse debido a las restricciones sobre la cantidad de información encontrada cuando ecuaciones complejas fueron usadas, así como también se incluyeron términos que resultaron como distractores en la especificidad del tipo de interacción entre los términos buscada. En la tabla 1 se presentan las estrategias de búsqueda para cada caso.

Tabla 1. Ecuaciones resultado de la estrategia de búsqueda para las bases de datos usadas en la construcción de la revisión sistemática.

Base de datos	Términos	Operadores usados	Ecuación resultado
PubMed	“diabetes”, “Diabetics”, “buccal Candida”, “oral Candida”, “vulvovaginitis”	AND, OR, NOT	((diabetes) OR (diabetic patient)) AND ((oral candidiasis) OR (buccal candida) OR (oral Candida))) NOT (vulvovaginitis)
Scopus	“diabetes”, “Diabetics”, “buccal Candida”, “oral Candida”,	AND, OR	(diabetes OR diabetic) AND (“buccal Candida “ OR “oral Candida “)

Proceso de selección

La revisión sistemática se construyó basados en un modelo de selección de 4 fases: identificación, selección, elegibilidad e inclusión y que se encuentran basadas en el diagrama de flujo de la declaración PRISMA 2020. Para la identificación se realizaron estrategias de selección por

filtros semiautomáticos arrojados por cada plataforma de base de datos y también una identificación manual de potenciales artículos basados en la información en el título. Los filtros semiautomáticos fueron elegidos seleccionando los criterios inclusión y exclusión descritos anteriormente. La identificación manual de al menos uno de los términos de población e in-

intervención en PICO en el título se usó como criterio de selección. Durante la fase de selección y elegibilidad, cuatro de los autores y por separado realizaron una revisión sobre la relevancia o irrelevancia de los artículos resultado de la búsqueda y usando como material la información dentro del título, el resumen y la descripción del tipo de estudio realizado, todo en relación a los criterios de inclusión y exclusión identificados en la primera sección de este apartado. Dentro de la revisión fueron identificados los duplicados para su eliminación. Finalmente, la inclusión de los artículos en la revisión se realiza frente a los resultados del paso inmediatamente anterior además de revisar que el artículo cumpla con los criterios de inclusión correspondiente.

Para evitar los sesgos en los resultados en el proceso de selección se tuvieron en cuenta: los criterios de selección, la verificación del diag-

nóstico de candidiasis oral en los artículos, el reconocimiento de otros factores de riesgo dentro de los artículos que pudiera llevar a la susceptibilidad a la candidiasis y la búsqueda de información en más de dos bases de datos para mitigar el sesgo por publicación.

Proceso de recolección de datos

La extracción de la información inicialmente correspondió a lo contenido en el título, el resumen y una lectura rápida del texto completo para asegurar la eficiencia y consistencia de la revisión sistemática. Usando el PICO como base y otra información relevante para el estudio, se organizó una tabla preliminar para organizar la información de los artículos obtenidos sobre el diagrama de flujo de resultado de los criterios y curado manual ejercido (Tabla 2).

Tabla 2. Datos preliminares obtenidos por estudio y su descripción.

Item	Descripción de la variable
Objetivo	Propósito de la investigación
Metodología	Procedimiento y técnicas generales usadas en el estudio y que incluya el diseño experimental y tipo de estudio realizado
Resultado	Conocimiento sobre lo encontrado en la investigación
Población	Tipo, tamaño muestral, tipo de diagnóstico si especifica o no diabetes tipo 1 y tipo 2
Intervención	Diagnóstico sobre candidiasis oral
Comparación	Diseño de comparación entre grupos muestrales
Outcome	Prevalencia, severidad e incidencia. Intervenciones preventivas y terapéuticas

Resultados

Selección de estudios

Previamente y sin considerar ningún criterio de inclusión o exclusión, los datos arrojados por las bases de datos correspondieron a un total de 648 artículos. Sobre el total se realizaron los filtros señalados dentro de la sección de métodos y representados en el diagrama de prisma, figura 1. construida con la herramienta PRISMA Flow Diagram tool³⁶. La eliminación de los duplicados fue realizada previo a la exposición a los se-

mi-filtros dentro de las bases de datos y del tratamiento manual de relevancia, además de una revisión final sobre los componentes PICO. Los duplicados eliminados fueron 64 y usando los semi-filtros se logró llegar a un total de 38 artículos. Estos 38 artículos fueron sometidos a una filtración manual que llevó a un consenso de revisión para al menos tres de los cuatro revisores sobre relevancia a 21 artículos. La elegibilidad de estos artículos se basó en los criterios PICO (población, intervención, comparación y diseño) sobre el texto total para realizar finalmente la revisión sistemática con 8 artículos.

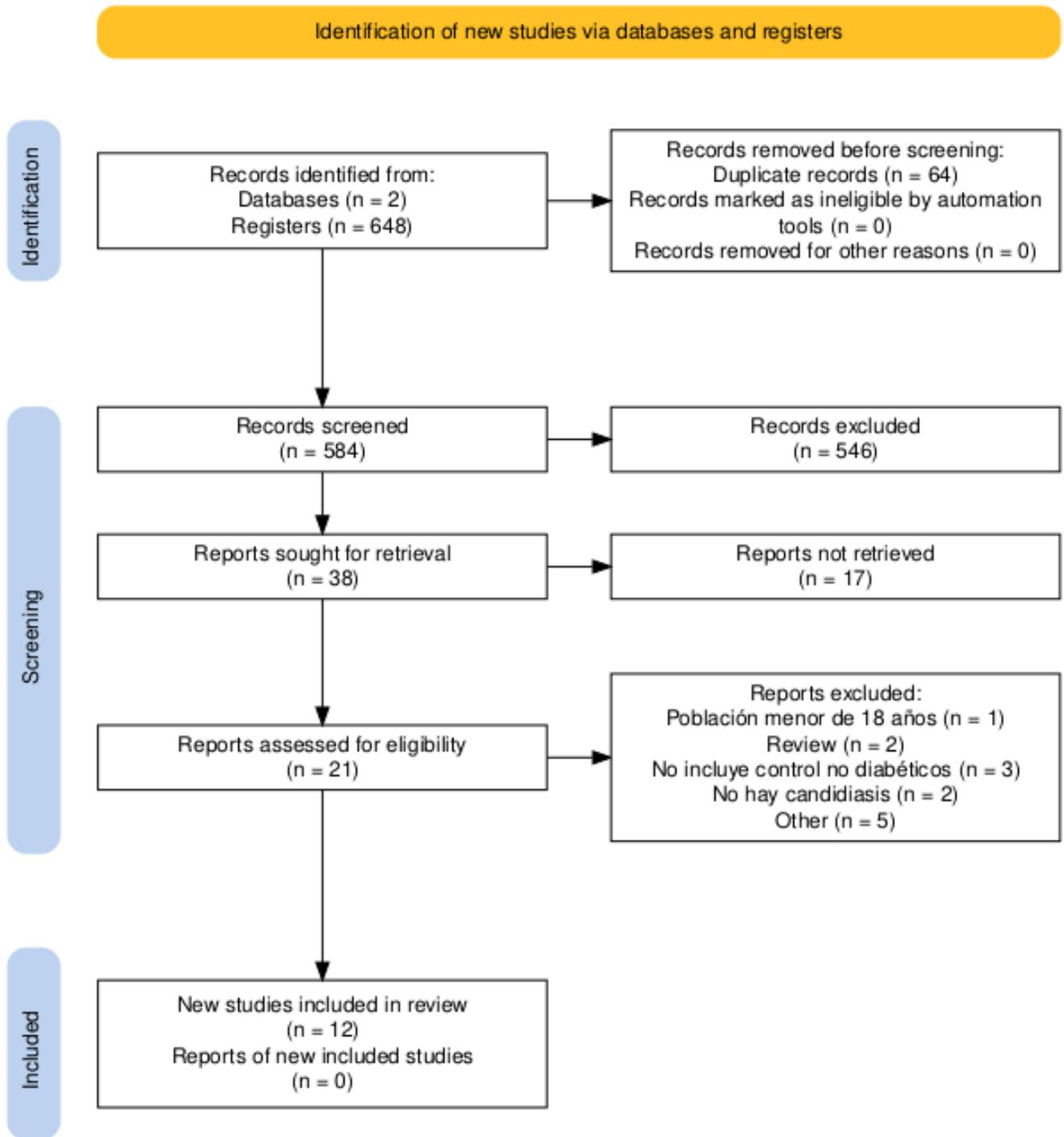


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020. Proceso de selección de la información incluida en la revisión.

Participantes y comparaciones

La totalidad de pacientes evaluados en los estudios incluidos en la revisión fue de 1381. Dos de los estudios^{40, 41} no contaron con una caracterización completa de las poblaciones ya que solo incluyeron en su descripción la muestra total pero no la de grupos frente a pacientes diabéticos y no diabéticos. Por lo anterior y para solo los

que contaron con la caracterización completa, la totalidad de pacientes diabéticos fue de 540 y de pacientes no diabéticos fue de 268, estos últimos usados como control para la totalidad de los casos. Todos los estudios contaron con pacientes diabéticos tanto de tipo 1⁴², como de tipo 2^{38,39,41,42,43,44} y dentro de los criterios de exclusión, el más repetitivo fue, uso de antibióticos o anti-fúngicos^{37,39,41, 42,44}.

Tabla 3. Caracterización de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

No.	Autor	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Diseño experimental
1	Premkumar et.al. (2014) ³⁷	Total n=80, diabéticos n=40, no diabéticos n=40	Aislamiento <i>Candida</i> en pacientes sin síntomas de candidiasis	Pacientes diabéticos vs pacientes no diabéticos	Los pacientes diabéticos son más susceptibles a la infección por con <i>C. albicans</i> y <i>C. dubliniensis</i> , que además son resistentes a agentes antifúngicos. 88% de los pacientes diabéticos tuvieron aislamientos positivos de <i>Candida</i> frente al 53% de los pacientes no diabéticos.	Estudio de prevalencia y frecuencia de aislamientos de <i>Candida</i> .
2	Tekwani et.al. (2022) ³⁸	Total n=60, diabéticos n=30, no diabéticos n=30	Aislamiento de <i>Candida</i>	Pacientes diabéticos vs pacientes no diabéticos todos con prótesis dentales	Evaluación de la eficacia del control de cepas aisladas con tratamiento de <i>M. oleifera</i> . Los aceites extraídos de la planta logran inhibir el crecimiento de <i>Candida</i> oral aislada tanto en pacientes con diabetes y sin diabetes.	Casos y controles
3	Venkatesan et. al. (2015) ³⁹	Total n=30, diabéticos y periodontitis crónica n=15, no diabéticos periodontitis crónica n=15	Aislamiento de <i>Candida</i>	Pacientes con periodontitis crónica con y sin diabetes	El estudio demostró que los aislamientos de <i>Candida</i> son más virulentas de pacientes diabéticos frente a los no diabéticos.	Estudio de prevalencia y frecuencia de aislamientos de <i>Candida</i> .
4	Javed et.al. (2017) ⁴⁰	Total n=450	Aislamiento de <i>Candida</i>	Pacientes diabéticos vs pacientes no diabéticos	<i>Candida albicans</i> es la especie más aislada en pacientes tanto diabéticos como no diabéticos.	Estudio de prevalencia y frecuencia de aislamientos de <i>Candida</i> .
5	Monea et.al. (2017) ⁴¹	Total n=42,	Aislamiento <i>Candida</i> en pacientes sin síntomas de candidiasis	Pacientes diabéticos vs pacientes no diabéticos	Se encontró una alta asociación entre los pacientes diabéticos y la presencia de candidiasis. La resistencia a la insulina aumenta el riesgo a la candidiasis oral.	Casos y controles
6	Zomorodian et.al. (2017) ⁴²	Total n= 242 Diabetes tipo 2 n=113, diabetes tipo 1 n=24, no diabéticos n=105	Aislamiento de <i>Candida</i>	Pacientes diabéticos vs pacientes no diabéticos Diferenciación entre los tipos de diabetes	El estudio demostró una diferencia significativa entre las infecciones entre diabéticos y no diabéticos así como la resistencia mayor a los medicamentos evaluados	Casos y controles
7	Sampath et. al. (2019) ⁴³	Total n=331, diabéticos n=250, no diabéticos n=81	Aislamiento de <i>Candida</i>	Pacientes diabéticos vs pacientes no diabéticos	La prevalencia de <i>Candida</i> en pacientes diabéticos fue del 33% mientras que para no diabéticos es del 12%.	Casos y controles
8	Matic Petrovic et. al. (2019) ⁴⁴	Total n=146, diabéticos n=68, no diabéticos con periodontitis n=42, no diabéticos sin periodontitis n=36	Aislamiento de <i>Candida</i>	Pacientes con y sin periodontitis crónica con y sin diabetes	Dentro de los hallazgos, el 27% de la muestra presentó <i>Candida</i> en sus aislamientos, respecto al 47% en el caso de los pacientes diabéticos.	Estudio observacional transversal

Intervenciones

Las caracterizaciones de los aislamientos se hicieron a partir de registro morfológico básico^{37,38,39,40, 41,43}, en medio de cultivo selectivos CHROMagar™ y no selectivos, o a través de pruebas moleculares^{42,44}. Los aislamientos fueron realizados para pacientes tanto diabéticos como no diabéticos y la forma de obtención de la muestra fue a partir de enjuague bucal, en pacientes con^{38, 39, 40, 42, 43} y sin síntomas de candidiasis^{37, 41, 44}. Las especies de *Candida* obtenidas de los aislamientos corresponden a *C. albicans*^{37,38,39,42,43}, *C. dubliniensis*^{37,42}, *C. tropicalis*^{42,43,44}, *C. glabrata*^{42,43,44}, *C. krusei*⁴², y *C. parapsilosis*⁴³.

Resultados

Todos los artículos llegaron a la misma conclusión sobre que los pacientes diabéticos tienen mayor presencia de *Candida* que los pacientes sanos o no diabéticos, esto a través del aislamiento y caracterización de cepas desde sus

muestras. Sin embargo, otros resultados fueron incluidos en el análisis debido al alcance de cada una de estas investigaciones (resistencia antifúngica, tratamientos naturales y análisis de prevalencias). Algunos de los artículos discutieron sobre la resistencia antifúngica de los aislamientos al fluconazol^{37,42}, quetoconazol⁴² y anfotericina B^{37,42} así como también uno de los estudios evaluó la sensibilidad de los aislamientos a un tratamiento natural³⁸ y dos adicionalmente establecieron porcentajes de prevalencia^{43,44}. Sobre estos últimos dos resultados, las prevalencias corresponden a Sri Lanka en la región asiática⁴³ y Belgrado en la región nórdica europea⁴⁴.

Aunque en general, los resultados de los artículos incluidos en la revisión no se permiten contrastar entre sí, es importante incluirlos en los hallazgos debido a que determina tanto el objetivo como fin de cada una de estas investigaciones. Esto puede significar la apertura de nodos interesantes de investigación para futuras investigaciones.

Diseño de los estudios

Los artículos incluidos en la revisión son, de acuerdo a los criterios de exclusión, artículos resultados de investigación. Para cada caso los estudios incluyeron metodologías cualitativas, descritos en su mayoría como estudios de casos y controles^{38, 41, 42, 43,44} y de estudios de prevalencia^{37, 39, 40}. Los estudios de casos y controles son un tipo de estudio observacional que permite comparar individuos caso (con diabetes) con individuos sin la condición, para permitir encontrar factores de riesgo asociadas a la condición que para esta revisión corresponde la presencia de candidiasis oral. En el caso de prevalencia lo que se busca es describir el que tan común es la condición en la población^{37,43,44}.

Discusión

De acuerdo a los resultados, los hallazgos indican que la prevalencia *Candida* spp. es mayor en pacientes diabéticos comparado a la población saludable. Esto es consistente con las consultas realizadas previo a la revisión sistemática actual y que soportaron tanto la introducción como la formulación de la pregunta de investigación del presente estudio^{25,29,45}. Sin embargo, algunos estudios han reportado diferencias frente a la severidad de la infección⁴⁶, y que podría además relacionarse al tratamiento de la diabetes⁴⁷ y a la forma de diagnóstico.

Las implicaciones clínicas de esta revisión son significativas en tanto que sugieren una necesidad del establecimiento de medidas preventivas en pacientes diabéticos. El reconocimiento temprano y el manejo adecuado de la candidiasis oral lleva a mejorar la calidad de vida de los pacientes y a prevenir futuras complicaciones⁴⁸.

Frente a los factores de riesgo algunos de éstos fueron relacionados dentro de los artículos, pero en su mayoría incluidos como criterios de exclusión por lo que no pudieron ser contrastados en la tabla de relación de los estudios de esta revisión. Son comúnmente reconocidos el uso de prótesis dentales³⁸, hábitos como el cigarrillo⁴⁴ y por supuesto las características de inmunosupresión e hiperglucemia crónica propias de las diabetes no controladas y centro de esta investigación.

La elaboración de esta revisión incluyó dos bases de datos y una estrategia de búsqueda basada en la metodología PRISMA⁴⁹ lo que aumentó la validez de los hallazgos. Sin embargo, existen limitaciones como el tipo de revistas incluidas en estas bases y los criterios para la publicación

en las mismas, por lo que puede estar sujeta a sesgos de selección⁵⁰.

Agradecimientos y financiación

Este trabajo fue realizado dentro del marco del semillero de investigación SEINCI de la Facultad de Ciencias de la Salud de la sede Bogotá de la Fundación Universitaria San Martín.

Referencias

1. Herold, Z., Doleschall, M., Kovessdi, A., Patocs, A., & Somogyi, A. Chromogranin A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Endokrynol Pol* [Internet]. el 3 de agosto de 2018;69(5):598–610. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5603/EP.a2018.0052>
2. Khan, R. M. M., Chua, Z. J. Y., Tan, J. C., Yang, Y., Liao, Z., & Zhao, Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. el 29 de agosto de 2019;55(9):546. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55090546>
3. Rojas J, Bermudez V, Palmar J, Martínez MS, Olivar LC, Nava M, Tomey D, Rojas M, Salazar J, Garicano C, Velasco M., 2018, 9601801. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *Journal of Diabetes Research* [Internet]. el 19 de febrero de 2018;9601801. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/9601801>
4. van Gerwen J Shun-Shion AS Fazakerley DJ. 2023 J, Pmid: 51(3):1057-1069 Doi: Pmc10317183. P. Insulin signalling and GLUT4 trafficking in insulin resistance. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2023;51(3):1057–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/BST20221066>
5. P. DM. Insulin structure and function. *Bioessays* [Internet]. diciembre de 2004;26(12):1351–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.20151>.
6. Le TKC, Dao XD, Nguyen DV, Luu DH, Bui TMH, Le TH, Nguyen HT, Le TN, Hosaka T, Nguyen TTT. Insulin signaling and its application. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. el 17 de agosto de 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1226655>.
7. Rahman, M. S., Hossain, K. S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E. O., Rahman, M. A., Hannan, M. A., Uddin, M. J., & Pang, M. G. Role of Insulin in Health and Disease: An Update.

- International journal of molecular sciences [Internet]. 2021;22(12):6403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8232639>
8. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, Chavez C, Alvarez A, Baidal D, Alejandro R, Caprio M, Fabbri A. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients* [Internet]. el 11 de septiembre de 2019;11(9):2185. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11092185>
 9. Pandey, A., Chawla, S., & Guchhait, P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life* [Internet]. julio de 2015;67(7):506–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/iub.1396>
 10. Regnell, S. E., & Lernmark, Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia* [Internet]. agosto de 2017;60(8):1370–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4308-1>
 11. Atkinson MA, von Herrath M, Powers AC, Clare-Salzler M. Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes--considerations for attempts to prevent and reverse the disease. *Diabetes care* [Internet]. junio de 2015;38(6):979–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0144>
 12. Willix C, Griffiths E, Singleton S. Hyperglycaemic presentations in type 2 diabetes. *Aust J Gen Pract* [Internet]. mayo de 2019;48(5):263–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31128/AJGP-12-18-4785>
 13. Rosmin Marroquín Remón PC. Candidiasis oral. *Revista Médica, Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala* . 4 de Septiembre 2021;2664–3677. <http://dx.doi.org/10.36109/rmg.v160i3.370>
 14. Hernández-Solís SE, Rueda-Gordillo F, Rojas-Herrera RA. Actividad de la proteínasa en cepas de *Candida albicans* aisladas de la cavidad oral de pacientes inmunodeprimidos, con candidiasis oral y sujetos sanos. *Revista Iberoamericana de Micología* [Internet]. 1 de abril de 2014;31(2):137-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S113014061300082X>
 15. Castillo-Martínez NA, Mouriño-Pérez RR, Cornejo-Bravo JM, Gaitán-Cepeda LA. Factores relacionados a candidiasis oral en niños y adolescentes con VIH, caracterización de especies y susceptibilidad antifúngica. *Revista Chilena de Infectología* [Internet]. 1 de agosto de 2018;35(4):377-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000400377>
 16. J.L. Puerto, P. García-Martos, A. Márquez, L. García-Agudo, J. Mira. Candidiasis orofaríngea. *Revista de Diagnóstico Biológico*. el 19 de mayo de 2001;50–4. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000400001
 17. Hellstein JW MCL. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol* [Internet]. marzo de 2019;13(1):25–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-019-01004-6>
 18. Rey EO, Mallón MP, Piñón MR, Biedma BM, Carrión AB. Candidiasis oral en el paciente mayor. *Avances En Odontostomatología* [Internet]. 1 de junio de 2015;31(3):135-48. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852015000300004&script=sci_arttext&tlng=en
 19. José LL, Enric JS, Eduardo CK, Xavier RL. Actualización de la candidiasis oral. *Archivos de odontostomatología* . mayo de 1997;13/5.
 20. Guyton y Hall. *SJE. Tratado de fisiología médica*. 14 edition. Elsevier; 05/2021.
 21. Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L, Gómez de Ferraris ME, Peydró A. Alteraciones salivares en pacientes con diabetes tipo 2. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2006 [citado el 4 de julio de 2024];11(4):309–14. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000400003
 22. Llena Puy C. La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2006 [citado el 4 de julio de 2024];11(5):449–55. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000500015
 23. Mantilla-Florez YF, Tuta-Quintero E, Brito-Rodriguez AJ, Clavijo-Moreno LC. Candidiasis y *Candida Albicans*. *Bol Malariol Salud Ambiental* [Internet]. 2021;61(3):391–400. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblio-ref/2022/11/1400103/334-1600-1-pb.pdf>

24. Panizo MM, Reviákina V. Adhesinas y receptores involucrados en el fenómeno de adherencia de *Candida albicans* a las células epiteliales. *Bol Soc Venez Microbiol* [Internet]. 2001 [citado el 4 de julio de 2024];21(1):05-11. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562001000100001
25. Alranyes SF, Alruwaili HM, Taher IA, Elrahawy KM, Almaeen AH, Ashekhi AO, et al. Oral Candidal carriage and associated risk indicators among adults in Sakaka, Saudi Arabia. *BMC Oral Health* [Internet]. 2019 [citado el 4 de julio de 2024];19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12903-019-0775-8>
26. Domínguez-Santana L, y Castellanos-Prada DR. Manifestaciones bucales de la diabetes mellitus en el adulto mayor. *Revista Médica Electrónica* [Internet]. set.-oct 2018;40(5). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242018000501536&script=sci_arttext&lng=en
27. Hernández-Solís SE, Rueda-Gordillo F, Rojas-Herrera RA. Actividad de la proteinasa en cepas de *Candida albicans* aisladas de la cavidad oral de pacientes inmunodeprimidos, con candidiasis oral y sujetos sanos. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2014;31(2):137-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.09.003>
28. Martínez RFF, Jaimes-Aveldañez A, Hernández-Pérez F, Arenas R, Miguel GF-S. Oral *Candida* spp carriers: its prevalence in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2013 [citado el 4 de julio de 2024];88(2):222-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962013000200006>
29. Rodríguez-Archilla A, Piedra-Rosales C. *Candida* species oral detection and infection in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Iberoam J Med* [Internet]. 2021 [citado el 4 de julio de 2024];3(2):115-21. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2695-50752021000200005
30. Nouraei H, Jahromi MG, Jahromi LR, Zomrodian K, Pakshir K. Potential pathogenicity of *Candida* species isolated from oral cavity of patients with diabetes mellitus. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021 [citado el 4 de julio de 2024];2021:1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/9982744>
31. J D Sobel RS. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. junio de 2018;19(9):971-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2018.1476490>
32. Lu H, Shrivastava M, Whiteway M, Jiang Y. *Candida albicans* targets that potentially synergize with fluconazole. *Crit Rev Microbiol* [Internet]. el 15 de febrero de 2021;47(3):323-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/1040841X.2021.1884641>
33. Lass-Flörl C, Kanj SS, Govender NP, Thompson GR 3rd, Ostrosky-Zeichner L, Govrins MA. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. el 21 de marzo de 2024;10(1):20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-024-00503-3>
34. Araiza Javier, Sánchez-Pedraza Valentín, Carrillo Ana Karen, Fernández-Samar Denise, Tejeda Jazmín, Bonifaz Alexandro. Candidiasis oral mixta en pacientes con diabetes de tipo 2: identificación y espectro de sensibilidad. *Biomed.* [Internet]. 2023 Aug [cited 2024 July 08]; 43(Suppl 1): 97-108. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572023000500097&lng=en.
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021;74(9):790-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
36. Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. . PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis Campbell Systematic Reviews, 18, e1230. 2022. Available from: <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>.
37. Premkumar J, Ramani P, Chandrasekar T, Natesan A, Premkumar P. Detection of species diversity in oral candida colonization and anti-fungal susceptibility among non-oral habit adult diabetic patients. *J Nat Sci Biol Med* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jul 15];5(1):148. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0976-9668.127315>

38. Madhunapantula SV, Tekwani T, Sangappa SB, Urs TAB, Karthik K. Evaluation of anti-fungal activity of *Moringa oleifera* seeds on oral candida isolated from type 2 diabetic and nondiabetic complete denture wearers. *World J Dent [Internet]*. 2022;13(S2):S225–30.
39. Venkatesan G, Uppoor A, Naik D, Kadkampally D, Maddi A. Oral Candida carriage and morphotype differentiation in chronic periodontitis patients with and without diabetes in the Indian sub-continent. *Dent J [Internet]*. 2015 [cited 2024 Jul 15];3(4):123–31. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-6767/3/4/123>
40. Javed F, Al-Kheraif AA, Kellesarian SV, Vohra F, Romanos GE. Oral Candida carriage and species prevalence in denture stomatitis patients with and without diabetes. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Apr-Jun;31(2):343-346.
41. Monea A, Santacroce L, Marrelli M, Man A. Oral Candidiasis and Inflammatory Response: a Potential Synergic Contribution to the Onset of Type-2 Diabetes Mellitus. *Australasian Medical Journal*. 2017;10(6).
42. Zomorodian K, Kavooosi F, Pishdad GR, Mehriar P, Ebrahimi H, Bandegani A, et al. Prevalence of oral Candida colonization in patients with diabetes mellitus. *J Mycol Med [Internet]*. 2016 [citado el 19 de julio de 2024];26(2):103–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26879707/>
43. Sampath A, Weerasekera M, Dilhari A, Gunasekara C, Bulugahapitiya U, Fernando N, et al. Type 2 diabetes mellitus and oral Candida colonization: Analysis of risk factors in a Sri Lankan cohort. *Acta Odontol Scand [Internet]*. 2019 [citado el 19 de julio de 2024];77(7):508–16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145647/>
44. Matic Petrovic S, Radunovic M, Barac M, Kuzmanovic Pficer J, Pavlica D, Arsic Arsenijevic V, et al. Subgingival areas as potential reservoirs of different Candida spp in type 2 diabetes patients and healthy subjects. *PLoS One [Internet]*. 2019 [citado el 19 de julio de 2024];14(1):e0210527. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210527>
45. Rodrigues C, Rodrigues M, Henriques M. Candida sp. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med [Internet]*. 2019 [citado el 19 de julio de 2024];8(1):76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8010076>
46. Contaldo M, Romano A, Mascitti M, Fiori F, Della Vella F, Serpico R, et al. Association between denture stomatitis, Candida species and diabetic status. *J Biol Regul Homeost Agents [Internet]*. 2019 [citado el 19 de julio de 2024];33(3 Suppl. 1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31538448/>
47. Nazir MA, AlGhamdi L, AlKadi M, AlBejan N, AlRashoudi L, AlHussan M. The burden of diabetes, its oral complications and their prevention and management. *Open Access Maced J Med Sci [Internet]*. 2018 [citado el 19 de julio de 2024];6(8):1545–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30159091/>
48. Culqui Molina WP, Moscoso Silva MV, Yungui Avilés AM, Vaca Aimacaña LB. Current management and new horizons in the treatment of oral candidiasis. *Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias [Internet]*. 2023 [citado el 19 de julio de 2024];2:765. Disponible en: <https://conferencias.saludcyt.ar/index.php/sctconf/article/view/765>
49. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2021;74(9):790–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
50. Berra S. Fundamentos y Métodos de las Revisiones Sistemáticas [Internet]. Aréte; 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/SSN-e2463-2252>,