



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Estudo piloto sobre a prevención de  
candidiase de repetición mediante o uso de  
autovacinas.**

**Estudio piloto sobre la prevención de  
candidiasis de repetición mediante el uso  
de autovacunas.**

**Controlled pilot study about oral  
candidiasis prevention with autovacuccis.**

**Autor/a:** Ana Verónica Blanco Besteiro

**Titor/a:** Mario Pérez-Sayáns García

**Cotitor/a:** Alba Pérez Jardón

**Departamento:** Departamento de Cirurxía e  
Especialidades Médico-Cirúrxicas

Xuño, 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de  
Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Odontoloxía



## **Agradecimientos**

Quisiera expresar mi agradecimiento al Dr. Mario Pérez-Sayáns, tutor de este trabajo, por su labor como investigador y por ser un referente constante de excelencia académica. Sus logros en nuestro campo y su generosidad a la hora de compartirlos son un ejemplo para las generaciones futuras que llegamos con voluntad de formarnos.

A la Dra. Alba Pérez-Jardón, cotutora de este trabajo, le agradezco su cercanía, su disponibilidad constante y el trato humano con el que me ha acompañado durante todo el proceso.

Finalmente, quiero agradecer a mi hermana mayor, quien es, desde siempre, un referente para mí, tanto en lo personal como en lo académico. El ejemplo de su formación me inspira a esforzarme y a no perder de vista mis metas.

## Resumo

A candidiase oral (CO) ou candidosis oral é unha enfermidade infecciosa ocasionada polo crecemento de colónias de *Candida spp.* e a súa penetración nos tecidos orais. Preséntase en diversas formas clínicas, incluíndo a pseudomembranosa (aguda ou crónica), eritematosa (aguda ou crónica), hiperplásica crónica, queilitis angular, glositis romboidal media e a dermatite perioral. As terapéuticas convencionais baséanse no uso de antimicóticos orais e sistémicos, sen embargo, o aumento de resistencias e a heteroxeneidade de especies xustifican a necesidade de alternativas máis individualizadas. Partindo dos resultados obtidos coa autovacina Vacucis Candida ® no tratamento das vulvovaxinitis candidiásicas, fórmulase a hipótese de que o seu uso podería ser eficaz na candidiase oral persistente e refractaria.

O obxectivo do estudo é avaliar a súa eficacia na redución/eliminación de episodios e/ou signos e síntomas clínicos. O estudo piloto consta dunha mostra de 9 suxeitos aos que se lles administrou unha dose diaria da autovacina en dúas pulsacións vía sublingual durante sete semanas. Realizáronse revisións ós 3, 6 e 12 meses posteriores. Tomáronse mostras de cultivo para contabilizar as Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de *Candida spp.* e a taxa de saliva global. Rexistrouse a través de escalas e cuestionarios a evolución dos parámetros clínicos: Escala Visual Analóxica (EVA), Perfil de Impacto na Saúde Oral (OHIP), Test de Saliva Global I e II (TSGI e TSGII) e Inventario de Xerostomía (XI).

Os resultados amosan unha diminución no recuento de UFC/ mL tras a administración da autovacina, así como unha mellora na clínica da candidiase, da dor e da calidade de vida percibida. Os resultados respaldan a autovacina Vacucis Candida ® como unha opción terapéutica viable e prometedora.

O éxito do estudo xustifica a realización dun futuro ensaio clínico randomizado con grupo control para confirmar e optimizar o protocolo de aplicación.

**Palabras clave:** Cándida, Autovacina, Infección, Tratamento da candidiase, Fúnxico, Candidosis.

## Resumen

La candidiasis oral (CO) es una enfermedad infecciosa ocasionada por el crecimiento de colonias de *Candida spp.* y su penetración en los tejidos orales. Se presenta en diversas formas clínicas, incluyendo la pseudomembranosa (aguda o crónica), eritematosa (aguda o crónica), hiperplásica crónica, queilitis angular, glositis romboidal media y dermatitis perioral. Las terapéuticas convencionales se basan en el uso de antimicóticos orales y sistémicos, sin embargo, el aumento de resistencias y la heterogeneidad de especies justifican la necesidad de alternativas más individualizadas. A partir de los resultados obtenidos con la autovacuna Vacucis Candida ® en el tratamiento de vulvovaginitis candidiásicas, la hipótesis planteada es que su uso podría ser eficaz en la candidiasis oral persistente y refractaria.

El objetivo del estudio es evaluar su eficacia en la reducción /eliminación de episodios y/o signos y síntomas clínicos. El estudio piloto consta de una muestra de 9 sujetos a quienes se les administró una dosis diaria de autovacuna en dos pulsaciones vía sublingual durante siete semanas. Se realizaron revisiones a los 3, 6 y 12 meses posteriores. Se tomaron muestras de cultivo para contabilizar las Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de *Candida spp.* y la tasa de saliva global. Se registró, con escalas y cuestionarios, la evolución de los parámetros clínicos: Escala Visual Analógica (EVA), Perfil de Impacto en la Salud Oral (OHIP), Test de Saliva Global I y II (TSGI y TSGII) e Inventario de Xerostomía (XI).

Los resultados demuestran una disminución del recuento de UFC/mL tras la administración de la autovacuna y una mejoría clínica, del dolor y de la calidad de vida percibida. Estos datos respaldan Vacucis Candida ® como una opción terapéutica viable y prometedora.

El éxito del estudio justifica la realización de un futuro ensayo clínico randomizado con grupo control para confirmar y optimizar el protocolo de aplicación.

**Palabras clave:** Cándida, Autovacuna, Infección, Tratamiento de la candidiasis, Fúngico, Candidosis.

## Abstract

Oral candidiasis (OC) or oral candidosis is an infectious disease caused by the proliferation of *Candida spp.* colonies and their penetration into oral tissues. It can be presented in a wide range of clinical forms (acute or chronic), including pseudomembranous, erythematous, chronic hyperplastic, angular cheilitis, median rhomboid glossitis, and perioral dermatitis. Current therapeutic approaches focus on oral and systemic antifungals; however, the increase in resistance and the species heterogeneity justify the need for more individualized therapies. Based on the results obtained with the autovaccine Vacucis Candida ® in the treatment of candidal vulvovaginitis, the hypothesis proposed is that its use could be effective in treating persistent and refractory oral candidiasis.

The objective of this study is to evaluate its efficacy in the reduction or elimination of episodes and/or clinical signs and symptoms. This pilot study comprises a sample of 9 subjects who received the autovaccine as a daily dose of two sublingual actuations sprays for a seven-week period. Follow up evaluations were performed at 3-, 6-, and 12-months post-treatment. Saliva samples were cultured to quantify Colony Forming Units (CFU) of *Candida spp.* and measure the global salivary rate. The evolution of clinical parameters was recorded through scales and questionnaires: Visual Analog Scale (VAS), Oral Health Impact Profile (OHIP), Global Saliva Test I and II (TSGI and TSGII), and Xerostomy Inventory (XI).

Results show a reduction in CFU/mL after the autovaccine administration, as well as clinical improvement in candidiasis related symptoms, pain, and perceived quality of life. These findings support the autovaccine as a viable and promising treatment option for persistent and refractory oral candidiasis.

The success of this study suggests the need for a future randomized controlled clinical trial to gather further data on the application protocol.

**Keywords:** Candida, Autovaccine, Infection, Candidiasis treatment, Fungal, Candidia.

## Índice de Contenidos

Agradecimientos .....	i
Resumo .....	ii
Resumen .....	iii
Abstract.....	iv
Índice de Contenidos .....	i
Lista de Abreviaturas y Acrónimos .....	iii
Lista de Figuras .....	iv
Lista de Tablas.....	iv
1. Introducción .....	1
1.1. Patogénesis de la candidiasis oral .....	1
1.2. Modalidades de tratamiento .....	2
1.3. Clasificación de los tipos de vacunas.....	2
1.4. Eficacia de los tratamientos actuales .....	4
1.5. Autovacunas.....	5
1.6. Hipótesis del trabajo.....	6
1.7. Objetivos .....	7
1.7.1. Objetivo principal .....	7
1.7.2. Objetivos específicos .....	7
2. Material y Métodos .....	8
2.1. Reclutamiento .....	8
2.2. Consideraciones éticas .....	8
2.3. Justificación .....	8
2.4. Riesgos y beneficios conocidos y/o potenciales asociados.....	9
2.5. Diseño .....	10
2.6. Fases del estudio .....	10
2.7. Selección de los sujetos.....	10
2.7.1. Criterios de inclusión de los sujetos.....	10
2.7.2. Criterios de exclusión de los sujetos .....	10
2.7.3. Criterios de finalización y/o retirada de los sujetos .....	11
2.7.4. Criterios de interrupción de los sujetos.....	11
2.7.5. Criterios de finalización del estudio.....	11
2.8. Variables de estudio .....	11

2.9.	Cuestionarios.....	12
2.10.	Evaluación clínica y obtención de datos .....	13
2.11.	Análisis estadístico.....	13
3.	Resultados.....	14
3.1.	Descripción de la muestra.....	14
3.2.	Resultados comparativos.....	16
3.2.1.	Evolución de la positividad en cultivo durante el tratamiento con Vacucis Candida ® .....	16
3.2.2.	Influencia de las variables categóricas en la efectividad del tratamiento con Vacucis Candida ®.....	18
3.2.3.	Efecto de las variables categóricas en las escalas y cuestionarios de medición (EVA, OHIP, TSGI, TSGII, XI) .....	21
3.3.	Evolución clínica durante el tratamiento .....	27
4.	Discusión .....	30
5.	Conclusiones.....	33
6.	Referencias bibliográficas.....	34
	Lista de Figuras Anexo.....	1
	Lista de Tablas Anexo .....	1
A.	Recuento total de UFC.....	2
B.	Tests.....	10
C.	Consentimiento informado .....	12
D.	Aprobación del Comité de Ética.....	18

## **Lista de Abreviaturas y Acrónimos**

ARNm: ARN mensajero

CHC: Candidiasis hiperplásica crónica

CO: Candidiasis oral

CRD: Cuaderno de recogida de datos

DE: Displasia epitelial

EVA: Escala Visual Analógica

IMAO: Inhibidores de la monoaminoxidasa

ITU: Infecciones recurrentes del tracto urinario

OHIP: Perfil de Impacto en la Salud Oral

RT: Radioterapia

TSGI: Test de Saliva Global No Estimulada

TSGII: Test de Saliva Global Estimulada

UFC: Unidades Formadoras de Colonias

XI: Xerostomy Inventory

## Lista de Figuras

Figura 1. Terapéuticas actuales anti- Cándida adaptada de [22].	4
Figura 2. Reducción de UFC (%Total).	16
Figura 3. Positividad desglosada por paciente A) T0 B) T1 C) T2 D) T3 E) T4 F) T5 G) T6 H) T7.	17
Figura 4. Recuento total UFC por sexo A) Hombres B) Mujeres.	20
Figura 5. Recuento de UFC en T0 (72h) según el tipo de candidiasis.	21
Figura 6. Evolución de las puntuaciones de EVA.	24
Figura 7. Puntuaciones de EVA en T0 según la localización de la candidiasis.	24
Figura 8. Evolución de las puntuaciones de OHIP.	25
Figura 9. Evolución de las puntuaciones de XI.	25
Figura 10. Evolución de las puntuaciones XI-Sexo.	26
Figura 11. Evolución de las puntuaciones de TSGI.	26
Figura 12. Evolución de las puntuaciones de TSGII.	26
Figura 13. Candidiasis eritematosa en paladar duro A) T0 B) T7.	27
Figura 14. Candidiasis eritematosa en dorso lingual A) T0 B) T7.	27
Figura 15. Candidiasis eritematosa en paladar duro A) T0 B) T7.	28
Figura 16. Candidiasis pseudomembranosa en dorso lingual A) T0 B) T7.	28
Figura 17. Candidiasis pseudomembranosa en borde lateral izquierdo de lengua A) T0 B) T7.	28
Figura 18. Candidiasis pseudomembranosa en borde lateral derecho de lengua A) T0 B) T7.	29
Figura 19. Candidiasis pseudomembranosa en mucosa yugal derecha A) T0 B) T7.	29
Figura 20. Candidiasis pseudomembranosa en mucosa yugal izquierda A) T0 B) T7.	29

## Lista de Tablas

Tabla 1. Datos descriptivos del estudio.	15
Tabla 2. Datos comparativos a través de Chi-Cuadrado de Pearson.	19
Tabla 3. Datos comparativos a través de ANOVA.	23

## 1. Introducción

La candidiasis oral (OC) o candidosis oral es la enfermedad infecciosa ocasionada por el crecimiento de colonias de *Cándida spp.* y su penetración en los tejidos orales cuando las barreras físicas y las defensas del huésped se encuentran debilitadas. Se trata de la infección micótica de afectación oral más frecuente, abarcando más de 150 especies y aislándose en la cavidad oral en el 30 – 60 % de la población. Habitualmente está causada por especies de *cándida albicans*, comensales frecuentemente encontrados en la cavidad oral que se vuelven patógenos con la presencia de algún factor facilitador o que predispone su desarrollo. La *cándida albicans*, puede colonizar sola o coexistir con otros tipos como *C. glabrata*, *C. tropicalis* o *C. dubliniensis*, especie recientemente aislada en los pacientes infectados por VIH [1]. La candidiasis oral puede presentarse en una gran variedad de formas clínicas, tanto agudas como crónicas, entre ellas; pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica crónica. Puede además estar asociada a lesiones frecuentes de la cavidad oral como la queilitis angular, la glositis romboidal media, la estomatitis protésica y la dermatitis perioral [2,3]. El diagnóstico de las distintas formas de candidiasis es principalmente clínico, basándose en la identificación de signos y síntomas característicos de infección. Sin embargo, para su confirmación, es necesario identificar la presencia de *Cándida* en muestras orales y/o a través de cultivos, para lo cual se pueden emplear los siguientes procedimientos [1]:

- Examen directo o frotis citológico: Consiste en extender el material obtenido directamente de la lesión, fijarlo y tratarlo con hidróxido de potasio (KOH) al 20%. Bajo el microscopio, es posible observar las pseudohifas tabicadas propios de la *Cándida*.
- Cultivo de microorganismos: Se obtiene a partir de enjuagues con suero fisiológico, frotis o cultivos salivales en medios como Sabouraud y/o Agar-sangre. Pasadas 48 horas, se pueden visualizar las colonias redondeadas, brillantes y cremosas, características de estos hongos. Se trata del método de valoración empleado en este ensayo clínico.
- Biopsia: Es el procedimiento más preciso para diagnosticar la infección. Facilita la identificación histológica de esporas y de pseudohifas de *Cándida*.

Las especies de *Cándida*, especialmente *albicans*, pueden facilitar la oncogénesis mediante mecanismos como la producción de compuestos carcinogénicos, el mimetismo molecular y la activación de cascadas inflamatorias. Los hallazgos de displasia epitelial (DE) en la primera biopsia de lesiones orales son indicadores significativos de la posible transformación maligna futura. Particularmente, la candidiasis hiperplásica crónica (CHC), definida histopatológicamente como una lesión blanca intraoral derivada de una infección fúngica persistente, puede actuar como un posible factor de riesgo de carcinogénesis. Se ha documentado que más del 15% de los casos de CHC presentan características histopatológicas de DE, así como tasas de desarrollo maligno superiores a las de las formas clásicas de leucoplasia oral sin infección por *Cándida* [3].

### 1.1. Patogénesis de la candidiasis oral

La patogénesis de la candidiasis oral está determinada por el crecimiento excesivo de especies de *Cándida* y su capacidad para adherirse y penetrar en las capas de las células epiteliales de la mucosa oral [4,5]. En la superficie del hongo se encuentran unas estructuras proteicas denominadas adhesinas, biomoléculas responsables de facilitar la unión a las células del

huésped. Entre las adhesinas identificadas se encuentran Al1p, Als1p, Hwp1p, Csh1, Ywp1, Pra1 y saps.

Además, la virulencia de la Cándida está también determinada por su capacidad de secreción de enzimas, destacando la presencia de diversas fosfolipasas (PLA, PLB, PLC y PLD). En particular, la PLB1 juega un papel esencial en la invasión [6]. La transformación de *C. albicans* de un estado comensal inofensivo a uno patógeno está fuertemente influenciada por factores predisponentes, tanto locales como sistémicos. Entre los factores locales se encuentran la mala higiene, el tabaco, las prótesis mal ajustadas, las fisuras comisurales labiales por pérdida de dimensión vertical y el uso indiscriminado de antisépticos. Los factores sistémicos, por otro lado, incluyen el uso de antibióticos de amplio espectro y agentes inmunosupresores de forma prolongada, la xerostomía, el alcoholismo, las alteraciones endocrinas (embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo e insuficiencia suprarrenal) e inmunodeficiencias como el VIH o las ocasionadas por enfermedades malignas (leucemia, agranulocitosis) [7].

Particularmente, existe una clara asociación entre la hiposalivación y la presencia de candidiasis [8]. Una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2022 concluyó que los pacientes con xerostomía, ya sea producida por enfermedades como el Síndrome de Sjörgen, por farmacología o secundaria a radioterapia, tienen un mayor riesgo de desarrollar candidiasis oral en relación con aquellos que no la padecen, siendo recomendable en todos los casos, considerar la posible asociación entre ambas condiciones [9].

## 1.2. Modalidades de tratamiento

El modelo de referencia en el tratamiento continúa siendo los antimicóticos, tanto orales como sistémicos. La nistatina, el miconazol y el fluconazol son las fórmulas más efectivas, aunque existen también otros tratamientos sistémicos como los triazoles, las equinocandinas o las presentaciones lipídicas de la anfotericina B [10]. Dado el continuo aumento en el desarrollo de resistencias al número limitado de agentes antimicóticos tradicionales, existe una necesidad crítica de identificar nuevos objetivos farmacológicos [7]. En 2019 una revisión sistemática y metaanálisis demostró que la ingesta de probióticos puede tener un efecto beneficioso sobre la CO, aunque los efectos pueden variar según las características propias de los pacientes [11].

Por otro lado, el uso de vacunas para la candidiasis ha sido probado de manera exitosa en mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente. Ensayos clínicos [12] han revelado que las participantes vacunadas experimentaron una reducción significativa en la recurrencia e intensidad de los episodios infecciosos, lo que ha disminuido la necesidad de tratamiento antifúngico.

## 1.3. Clasificación de los tipos de vacunas

Existen diversas modalidades de vacunas diseñadas para inducir una respuesta inmunitaria específica contra patógenos de manera segura y eficaz. Se pueden clasificar en rasgos generales según: i) criterios microbiológicos: víricas o bacterianas, ii) su composición: monovalentes - presentan un único antígeno, polivalentes - contienen diferentes antígenos de la misma especie o combinadas - contienen antígenos de distintas especies), iii) según el método empleado en su fabricación:

- Las vacunas vivas atenuadas, como las que confieren inmunidad contra el sarampión, las paperas y la varicela, emplean microorganismos vivos que han sido debilitados para evitar la patogenicidad. La replicación controlada del virus atenuado activa la producción de anticuerpos y células T de memoria, lo que confiere una inmunidad duradera con solo una o dos dosis [13,14].
- Las vacunas inactivadas, como las de la influenza y hepatitis A, se componen de patógenos muertos o que han sido inactivados mediante la utilización de agentes químicos, calor o radiación. Aunque estas vacunas inducen una respuesta inmune al presentar antígenos del patógeno, generan típicamente una respuesta menos intensa en comparación con las vacunas vivas, por lo que frecuentemente se requieren dosis de refuerzo adicionales para mantener la inmunidad [15].
- Las vacunas de subunidades, recombinantes, polisacáridas y conjugadas son vacunas biosintéticas que contienen sustancias muy similares a fragmentos del virus o bacterias. Utilizan partes específicas del patógeno, como proteínas o polisacáridos. Al introducir solo fragmentos del patógeno, se activa el sistema inmunológico, estimulando la producción de anticuerpos sin riesgo de infección. Las vacunas de subunidades, como la de la hepatitis B, contienen únicamente epítomos, partes específicas del antígeno que reconocen y que se unen a anticuerpos o células T. Las vacunas de vectores recombinantes utilizan virus atenuados o cepas bacterianas para introducir un gen que codifica un antígeno de un patógeno virulento. El organismo atenuado se replica y expresa el antígeno en el huésped, lo que estimula una respuesta inmunitaria eficaz. Las vacunas conjugadas, como la del *Streptococcus pneumoniae*, combinan un antígeno con un transportador para generar la respuesta inmune [14].
- Las vacunas toxoides se producen a partir de toxinas bacterianas inactivadas, las cuales son capaces de inducir una respuesta inmune humoral. Ejemplos de estas vacunas incluyen las de difteria y tétanos, que se elaboran mediante la purificación de toxinas y su posterior inactivación con formaldehído, formando un toxoide. Generalmente, la duración de la inmunidad que proporcionan es menor en comparación con las vacunas atenuadas, lo que requiere la administración de dosis de refuerzo para asegurar la protección [14].
- Las vacunas de ADN son una modalidad innovadora de inmunización que utiliza fragmentos de ADN para inducir una respuesta. Al introducir material genético que codifica antígenos específicos del patógeno en las células del receptor, estas generan proteínas del patógeno, activando tanto la respuesta inmune humoral como la respuesta celular [16].
- Por otro lado, las vacunas de ARN mensajero (ARNm) operan de forma similar. Introducen secuencias de ARNm que instruyen a las células para producir proteínas del patógeno, generando así una rápida respuesta. Este tipo de vacunas ha demostrado ser efectiva en la lucha contra el SARS-CoV-2 y se distingue por su rápida capacidad de desarrollo y producción a gran escala [17].

La heterogeneidad de especies de *Cándida* y su capacidad para provocar diversas infecciones graves, complican considerablemente la utilización de vacunas como opción de tratamiento. Esta complejidad radica en la variabilidad antigénica entre las diferentes especies y cepas, lo que dificulta la identificación de objetivos universales para la formulación de una vacuna [18]. Aunque los factores de transformación de *Cándida* a patógeno son aún desconocidos, existe evidencia de que la pared de su membrana pasa de ser hidrófila a hidrófoba y que desarrolla proteosacáridos que utiliza para su anclaje a las células epiteliales. En este contexto, se han

identificado al menos dos glucoproteínas (Als3p y Als1p) con un importante papel en la adhesión al epitelio y que se exteriorizan únicamente cuando el microorganismo se hace patógeno [19].

### 1.4. Eficacia de los tratamientos actuales

Como se ha mencionado anteriormente, las opciones terapéuticas actuales para el tratamiento de infecciones por *Cándida* se basan en el uso de antifúngicos, tanto orales como sistémicos. Sin embargo, su eficacia se ve comprometida por la aparición de cepas resistentes y de efectos adversos asociados como citotoxicidad, hepatotoxicidad, reacciones alérgicas e inflamación. Este fenómeno ha sido documentado en estudios que analizan la resistencia a los tratamientos convencionales y la evolución de estas especies, resaltando la necesidad de enfoques innovadores como el desarrollo de vacunas [20].

A pesar de los esfuerzos continuos, aún no se ha aprobado ninguna vacuna antifúngica para uso humano. La investigación actual se limita a pruebas preclínicas [20,21], que evalúan candidatos a vacunas que ya demuestran buena inmunogenicidad y una respuesta funcional frente a especies de *Cándida*. En la Figura 1. Terapéuticas actuales anti- *Cándida* adaptada de [22]., se describen las opciones actuales a vacunas más avanzadas con potencial para abordar estas infecciones [22].

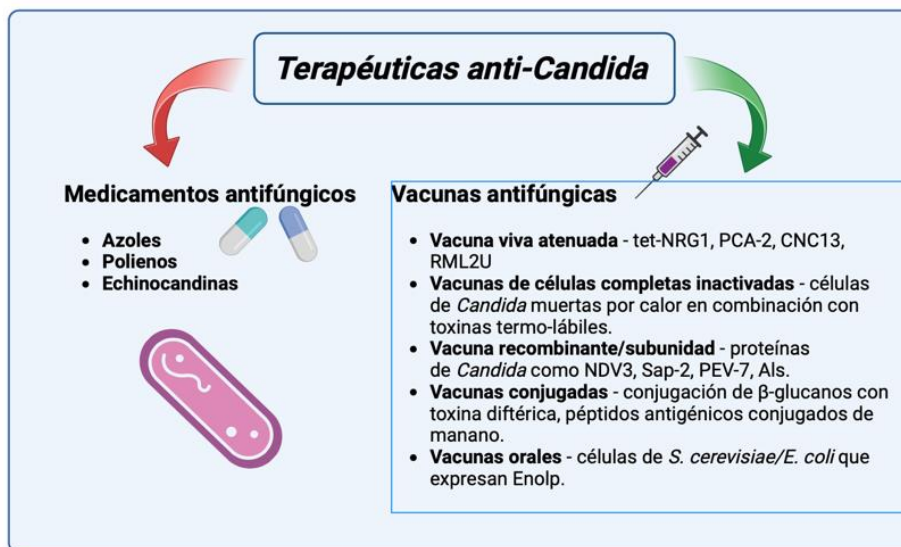


Figura 1. Terapéuticas actuales anti- *Cándida* adaptada de [22].

Pese a que las vacunas vivas atenuadas se han centrado históricamente en la prevención de infecciones virales, investigaciones recientes [23] han puesto de manifiesto su potencial para tratar infecciones fúngicas, especialmente la candidiasis. Se han diseñado cepas modificadas genéticamente de *Cándida albicans*, como la tet-NRG1, CNC13, RML2U, CM1613 y la PCA-2, que pueden manipular su morfología y virulencia, demostrando protección contra infecciones letales en modelos murinos [22,24]. Sin embargo, las dificultades para traducir estos avances en implementaciones clínicas son significativas, especialmente en individuos inmunocomprometidos: respuesta inmune que progresa sin regulación, casos de reversión de vacunas atenuadas avirulentas a formas virulentas; limitaciones de fabricación, transporte y

almacenamiento, etc. Por tanto, aunque las vacunas vivas atenuadas muestran un gran potencial en la prevención de infecciones bacterianas, en el caso de las vacunas fúngicas es crucial priorizar la seguridad del paciente y evitar riesgos inherentes al uso de microorganismos vivos [22,25].

A diferencia de las vivas atenuadas, las vacunas de células inactivadas no presentan riesgo de revertir a una forma patógena. Su producción es más rentable y su manejo más sencillo, sin embargo, a pesar de estos beneficios, se han identificado también problemas para lograr una protección completa contra la candidiasis. Entre las estrategias estudiadas, se incluye el uso de *C. albicans* inactivada por calor junto con una toxina modificada genéticamente como adyuvante, lo que sugiere un potencial de protección cruzada frente a otras infecciones fúngicas [22,26].

La complejidad asociada al desarrollo de vacunas y las posibles respuestas inmunológicas no deseadas han llevado a la fabricación de vacunas de proteínas recombinantes [22,27]. Estas, utilizan la ingeniería genética para producir una inmunidad específica mediante la transferencia de genes que codifican antígenos inmunogénicos y proporcionan una mayor seguridad al no contener agentes infecciosos [28]. Como se ha mencionado, las proteínas Als1p y Als3p desempeñan un papel crucial en la adhesión y la infección, y las formulaciones que las incluyen han demostrado un potencial inmunogénico considerable. Estas, ya sea solas o en combinación con varios adyuvantes, se han sugerido como posibles candidatas a vacunas para combatir las candidiasis invasivas [22,28], destacando los resultados positivos obtenidos en ensayos clínicos con NDV-3A, una vacuna basada en rAls3p-N [29]. Al enfocarse en antígenos específicos, estas vacunas presentan un enorme potencial para combatir las infecciones por *Cándida* y ofrecen grandes oportunidades de investigación e innovación futura.

Con relación a las vacunas conjugadas, el uso de glicanos, como mananos y sus conjugados peptídicos, mejora la presentación del antígeno y aumenta la eficacia contra *Cándida spp.* Xin y sus colaboradores contribuyeron a este campo estudiando la eficacia de un tipo vacuna conjugada basada en un glicopéptido sintético concreto, el  $\beta$ -(Man) [30]. Sin embargo, este componente es difícil de sintetizar, es costoso y requiere importantes recursos técnicos para su fabricación a gran escala. Es por ello por lo que se ha optado preferentemente por el uso de nuevos mimotopos peptídicos (imitadores peptídicos de epítomos de glicano) con homología estructural al  $\beta$ -(Man)<sub>3</sub> debido a su facilidad de sintetización, economía y flexibilidad para poder crear formulaciones polivalentes.

Por último, las vacunas orales, se presentan como una potencial opción terapéutica debido a su facilidad de administración. Se basan en la observación de proteínas inmunogénicas en superficies de células microbianas; en particular, del antígeno Eno1p de *C. albicans*, que ha demostrado tener cierta protección contra las infecciones candidiásicas [22,31].

## 1.5. Autovacunas

En los últimos años, la investigación en inmunoterapia se ha enfocado en identificar estructuras antigénicas específicas de cada especie de *Cándida*, con el objetivo de permitir que el paciente desarrolle una respuesta inmunitaria más específica [6]. La eficacia de las autovacunas se ha visto incrementada debido a que su preparación se lleva a cabo a partir de microorganismos de *C. albicans* derivados de la propia flora del paciente de acuerdo con un procedimiento estandarizado. Esto se consigue mediante la lisis de las células micóticas, que provoca la liberación de antígenos y que junto con la existencia de un coadyuvante que optimiza su

exposición, permite su fácil interacción con las células del sistema inmune. Además, mediante el uso de autovacunas, se asegura que la producción de anticuerpos, especialmente IgA, esté dirigida frente al hongo característico responsable de la infección de repetición.

Actualmente los ensayos sobre las infecciones por *Cándida spp.* a nivel mundial son escasos y a fecha de publicación del presente trabajo, no hemos encontrado ningún grupo que esté estudiando la eficacia de la autovacuna en la candidiasis oral. Por ello, este estudio se fundamenta en los resultados previos obtenidos con la autovacuna Vacucis Candida ® en las vulvovaginitis candidiásicas recurrentes [32,33], en los que se observó una disminución del número de episodios en las pacientes tratadas.

## **1.6. Hipótesis del trabajo**

Tomando como base los resultados previos obtenidos con la autovacuna Vacucis Candida ® en el tratamiento de vulvovaginitis candidiásicas [34], la hipótesis planteada es que los pacientes con candidiasis oral persistente y refractaria, que sean tratados con Vacucis Candida ®, experimentarán una disminución/ eliminación de los signos y síntomas clínicos asociados a la candidiasis. Se plantea la autovacuna como una alternativa a los tratamientos convencionales por su capacidad de estimular la inmunidad específica del propio paciente frente a la cepa aislada, prevenir recaídas y mejorar su calidad de vida.

## **1.7. Objetivos**

Para el desarrollo de este estudio, se ha planteado un objetivo general que orienta el propósito principal de la investigación, así como una serie de objetivos específicos que permiten abordar de forma más detallada los aspectos fundamentales del trabajo.

### **1.7.1. Objetivo principal**

El objetivo principal del estudio es evaluar la reducción/supresión de signos y síntomas de candidiasis oral en usuarios tratados con Vacucis Candida ®. La finalidad es probar la eficacia de la autovacuna en los pacientes con candidiasis oral persistente y refractaria.

### **1.7.2. Objetivos específicos**

Los objetivos específicos del presente trabajo son:

- 1) Evaluar la reducción de las Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de Cándida entre los pacientes tratados con la autovacuna durante toda la duración del estudio mediante cultivo selectivo.
- 2) Estudiar el efecto de la autovacuna mediante exploración clínica intraoral y escalas y cuestionarios: Escala Visual Analógica (EVA), Perfil de Impacto en la Salud Oral (OHIP), Test de saliva global (TSGI y TSGII) y Xerostomy Inventory (XI).

## 2. Material y Métodos

### 2.1. Reclutamiento

La muestra estuvo compuesta por 9 pacientes, de sexo y edad heterogénea, que acudieron a participar en la Unidad de Medicina Oral de la Universidad de Santiago de Compostela, a través del convenio existente con el Servicio de Oncología Radioterápica del CHUS-SERGAS entre mayo de 2021 y julio de 2023.

A cada uno de los pacientes candidatos se les entregó una hoja con la información debidamente detallada sobre las características del estudio, así como la hoja de consentimiento informado (CI) detallada en la Figura Anexo 3. Se les realizó una historia clínica completa, un examen oral minucioso y una evaluación detallada para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión al estudio.

### 2.2. Consideraciones éticas

El desarrollo del proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y las ratificaciones de las asambleas siguientes (TOKIO, 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Somerset Oeste 1996, Escocia 2000, Seúl 2008 y Fortaleza 2013) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; el RD 1090/2015 de 24 de diciembre, de ensayos clínicos, específicamente lo dispuesto en su artículo 38 sobre buenas prácticas clínicas y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, firmado en Oviedo el 4 de abril de 1997; así como las sucesivas actualizaciones.

Todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio se ha tratado asegurando: i) la intimidad del paciente, ii) el cumplimiento de la legislación española vigente: Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales), la ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica. Todos los datos clínicos de los pacientes quedaron recogidos en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico del estudio.

### 2.3. Justificación

El estudio fue aprobado por el Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G) con referencia 2022/190, recogido en la Figura Anexo 4. La vacuna fue elaborada por Biowise (Mallorca, España). No hubo grupo control o placebo por tratarse de un estudio piloto.

Vacucis Candida ® es una autovacuna fúngica que consiste en una suspensión obtenida de cultivos de *Cándida* aislada de una muestra del propio paciente, que una vez inactivada, se prepara para re-exponer al paciente al patógeno y mejorar su respuesta inmune específica consiguiendo estimular la producción de inmunoglobulinas G, M y A, y la actividad de los linfocitos T. La autovacuna se presentó en forma de spray nebulizador de 30 ml de suspensión para administración sublingual a una concentración de 107 UFC/ml. Estuvo compuesta por el

microorganismo aislado del paciente y timerosal, metilcelulosa, cloruro sódico y esencia de naranja.

En cuanto a la posología, se pautó una duración de tratamiento de 7 semanas consecutivas (tiempo necesario para completar el frasco de medicación) y se recomendó la conservación de la vacuna entre toma y toma entre 2°- 8° C (en nevera, sin congelar). Se administró en una dosis única (por la noche) en dos pulsaciones de nebulizador vía sublingual (para agilizar la absorción debido a la amplia red vascular y delgadez de la mucosa sublingual).

Las recomendaciones a tener en cuenta para su aplicación son: i) agitar enérgicamente antes de cada dosificación, mantener el vial en posición vertical (sin invertirse), ii) espaciar las tomas un par de horas de las comidas, iii) efectuar 3-4 pulsaciones al aire, para llenar completamente el circuito y la válvula dosificadora antes de la primera aplicación, iv) realizar un enjuague de la boca con agua antes de tomar la autovacuna, v) evitar lavarse los dientes con dentífrico que contenga menta o mentol, ya que esta sustancia interfiere en la correcta absorción de la autovacuna.

Está demostrado empíricamente [34] que la cantidad de fármaco administrada en esta dosis y durante este periodo de tiempo es suficiente para garantizar un efecto preventivo y curativo de la candidiasis vaginal y, por lo tanto, se plantea, de la candidiasis oral.

Los sujetos participaron activamente en el estudio durante las siete semanas correspondientes al periodo de aplicación de la autovacuna y posteriormente para revisiones periódicas a los 3 meses, 6 meses y 12 meses posteriores, en los que los se les realizaron las pertinentes pruebas de seguimiento y estudio.

## 2.4. Riesgos y beneficios conocidos y/o potenciales asociados

Los beneficios conocidos son:

- Reducción/eliminación de recidiva de candidiasis.
- Reducción/eliminación de la intensidad de la sintomatología de candidiasis.
- Mejora significativa de la calidad de vida del paciente.
- Reducción/eliminación del uso de fármacos antifúngicos, los cuales no están exentos de efectos secundarios y suelen ser hepatotóxicos.
- Reduce la necesidad de otras actuaciones médicas, exploraciones complementarias y analíticas repetidas.
- Mejora la clínica del paciente.
- Supone una ventaja social, escolar y laboral, por menos absentismo.
- No imposibilita la utilización, si fuera necesario, de otras terapias.
- Representa una terapia económica.
- No tiene riesgo sobreañadido, es prácticamente inocua.

Por otra parte, los potenciales riesgos asociados a la autovacuna son:

- Sabor amargo reversible en cavidad oral.
- Sensación de sequedad reversible en cavidad oral.
- Sensación de irritación reversible en cavidad oral.
- Reducción reversible de la cantidad de flujo salival.

## 2.5. Diseño

Estudio piloto realizado de acuerdo con los criterios recomendados en las Guías CONSORT.

## 2.6. Fases del estudio

El ensayo cuenta con 6 fases y en cada una de ellas se realiza un procedimiento específico:

- Fase 1: Reclutamiento de pacientes y toma de muestras previa a la aplicación de la autovacuna.
  - Reclutamiento de pacientes.
  - Exploración clínica y recogida de datos, toma de muestras de enjuagues y escalas/cuestionarios EVA, OHIP, TSGI y TSGII, XI.
- Fase 2: Elaboración de la autovacuna en el Servicio de Farmacia del Hospital Provincial de Santiago de Compostela.
- Fase 3: Inicio de tratamiento. Entrega de las instrucciones de aplicación al paciente.
- Fase 4: Recogida de datos y toma de muestras de seguimiento durante 7 semanas consecutivas.
  - Exploración clínica y recogida de datos, toma de muestras de enjuagues y escalas/cuestionarios EVA, OHIP, TSGI y TSGII, XI.
- Fase 5: Análisis microbiológico de las muestras en el Servicio de Farmacia del Hospital Provincial de Santiago de Compostela.
- Fase 6: Evaluación e interpretación estadística de resultados.

## 2.7. Selección de los sujetos

A continuación, se describen los criterios seguidos en la selección y participación de los sujetos en el estudio: i) criterios de inclusión, ii) criterios de exclusión, iii) criterios de finalización y/o retirada, iv) criterios de interrupción. Finalmente, se detallan los criterios de finalización del estudio.

### 2.7.1. Criterios de inclusión de los sujetos

- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes hemodinámicamente estables y sin contraindicaciones para recibir una autovacuna (ver criterios de exclusión).
- Pacientes que presenten candidiasis en la cavidad oral demostrada mediante exploración clínica (signos y síntomas de candidiasis) y microbiológico (cultivo) que han tenido por lo menos 2 episodios de candidiasis en los últimos 6 meses para los cuales recibieron tratamiento y cuyos síntomas regresan en un tercer episodio.

### 2.7.2. Criterios de exclusión de los sujetos

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con situación médica inestable, tanto desde el punto de vista hemodinámico como oncológico (tumores avanzados con metástasis, recidivas o tumores inoperables).

- Pacientes en tratamiento con quimioterapia que suponga una afectación del sistema inmunitario.
- Paciente en tratamiento activo con antifúngicos por micosis de cualquier origen.
- Alergia al principio activo o a alguno de los demás componentes de la autovacuna.
- Pacientes con alergia a las levaduras.
- Pacientes con alergia al cloranfenicol.
- Pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

### 2.7.3. Criterios de finalización y/o retirada de los sujetos

- Fallecimiento del paciente.
- Alteración de la capacidad efectiva del fármaco por inadecuado almacenamiento.
- Decisión propia del paciente.
- Decisión del médico.

### 2.7.4. Criterios de interrupción de los sujetos

- Ingreso hospitalario del paciente.
- Decisión propia del paciente.
- Decisión del médico.

### 2.7.5. Criterios de finalización del estudio

- Tamaño muestral alcanzado.
- Obtención de todos los datos de los pacientes incluidos.
- Ausencia de pacientes que quieran ser incluidos en un período de 12 meses.
- Fallecimiento o cese de todos los miembros de investigación.

## 2.8. Variables de estudio

En este apartado se describen las variables de estudio que se han seleccionado para evaluar los objetivos del trabajo: i) variable principal, ii) variables efecto, iii) variables clínicas y demográficas, iv) parámetros de candidiasis, v) saliva, vi) microbiología.

- **Variable principal:** número de episodios y severidad de la candidiasis.
- **Variables efecto por determinar:**
  - Cese o reducción de la clínica candidiásica.
  - Cese o reducción del crecimiento fúngico (UFC) en placas de cultivo.
- **Variables clínicas y demográficas:** edad, sexo, medicación, patología sistémica, presencia de tumoración, fecha de diagnóstico, localización, fecha de cirugía, fecha de radioterapia (RT), tipo de RT, número de sesiones de RT, evolución del tumor en el periodo de seguimiento (recidivas, necesidad de tratamiento quimioterapia y/o quirúrgica, fallecimiento).
- **Parámetros de candidiasis:** tipo (eritematosa, pseudomembranosa, hiperplásica crónica), localización, severidad clínica (clasificación de Newton: Grado I: Punteado rojizo, Grado II: Eritema difuso, Grado III: Mucosa granular e hiperplasia papilar no neoplásica).

- **Sintomatología:** evaluada mediante Escala Visual Analógica (EVA) y Perfil de Impacto en la Salud Oral (OHIP).
- **Saliva:** evaluada mediante TSGI y TSGII, en tiras que revelan los resultados en milímetros y cuestionario de Xerostomy Inventory (XI).
- **Microbiología:** Contabilización de UFC de *Candida spp.* calculados por mL de saliva (UFC/ mL).

## 2.9. Cuestionarios

Se entrevistó a los pacientes mediante un cuestionario estructurado sobre factores sociodemográficos, relacionados con la salud y el estilo de vida. Se registró la edad, sexo, estado de salud general, patología base presente o pasada, medicación, ingesta dietética y consumo de tabaco y alcohol. En cada visita consecutiva, se registró adicionalmente cualquier posible cambio, así como la necesidad de medicación de rescate (si/no), el tipo (nistatina/fluconazol) y la fecha. Se determinó que el paciente no podría recibir tratamiento antifúngico un mes antes del inicio del tratamiento con la autovacuna Vacucis Candida®.

Las manifestaciones clínicas y los síntomas se registraron mediante formularios de registro normalizados y validados. La sintomatología de la CO se registró mediante el uso de la escala más usada para medir el dolor [35], la Escala Visual Analógica (EVA): negativo: 0 mm; leve: 1-30 mm; moderado: 31-53 mm; severo: más de 54 mm [36,37]. La escala consta de una línea recta de 10 cm, donde en el extremo izquierdo se encuentra la expresión “Sin Dolor” y en el extremo derecho “El Peor Dolor Imaginable”. El paciente debió indicar en qué punto de la línea se encontraba su dolor, y a partir de la medida en centímetros se dedujo una cifra de 0 a 10. Un valor menor a 4 en la EVA indicó dolor leve o leve-moderado, un valor entre 4-6 reflejó dolor moderado-grave, y un valor superior a 6 dolor de intensidad muy alta.

La gravedad de la xerostomía se evaluó a través del cuestionario Xerostomy Inventory (XI), recogido en la Figura Anexo 1. Evalúa síntomas como la dificultad para tragar, hablar, sensación incomoda y necesidad de beber agua con frecuencia. Incluye varias preguntas donde el paciente calificó su experiencia desde "nunca" hasta "siempre" o de 0 a 5. Los resultados se sumaron para obtener una puntuación total que indicó la severidad de la xerostomía, desde leve hasta severa [38].

Se empleó también El Perfil de Impacto en la Salud Oral (OHIP), recogido en la Figura Anexo 2, que determina la percepción que tienen los pacientes sobre el impacto social de las alteraciones orales en su bienestar general [39]. En 1997 Slade, desarrolló un formulario corto con 14 preguntas (OHIP-14) [37] que ha sido ampliamente utilizado en todo el mundo para varios propósitos de investigación por su validez, precisión y fiabilidad [40]. Finalmente, se utilizaron las Tasas de Saliva Global (TSGI y TSGII) para evaluar la cantidad de saliva producida en reposo (TSG I) y bajo estimulación (TSG II). Se usa para detectar hiposalivación, diagnosticar enfermedades como xerostomía o síndrome de Sjögren y evaluar la función de las glándulas salivales [41].

## 2.10. Evaluación clínica y obtención de datos

En cada visita se realizó una exploración intraoral y se registró el tipo de CO (eritematosa, pseudomembranosa, hiperplásica crónica), la localización y la severidad clínica (clasificación de Newton [42]): Grado I: punteado rojizo, Grado II: eritema difuso, Grado III: mucosa granular e hiperplasia papilar no neoplásica).

Se realizó el Test de Saliva Global (no estimulada y estimulada) descrito por López-Jornet et al. [43] utilizando una tira de papel de filtro milimetrada de 17 cm de largo y 1 cm de ancho (papel de filtro Whatman®, Sigma-Aldrich, St. Louis Missouri, EE. UU). El procedimiento de obtención de la saliva no estimulada consiste en doblar el extremo de la tira de papel en ángulo recto antes de insertarlo en la cavidad oral bajo la lengua. Cuando los labios están cerrados, entran ligeramente en contacto con la bolsa de polietileno. La saliva acumulada en la vallécula lingual empapa lentamente la tira. Una vez ha transcurrido el tiempo (5 min), la tira se quita de la boca y el resultado debe leerse inmediatamente. Consideramos hiposialia  $< 30$  mm/5 min. El de la saliva estimulada, consiste en el mismo procedimiento, pero colocando un par de gotas de ácido cítrico al 4% depositadas debajo de la lengua antes de colocar la tira. Se trata de una metodología eficaz y referenciada en otras publicaciones [44].

Se tomaron muestras de cultivo con un isopo estéril, introducido posteriormente en medio de transporte de tipo AMIES y enviado al laboratorio, en las zonas significativas de candidiasis. Las muestras se extendieron en agar CHROMagar™ Cándida/DTM (Hy-laboratories Ltd., Israel), cultivándolas a 37°C durante 48 horas, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se contabilizaron UFC sobre las placas de cultivo, utilizando la clasificación Butz- Jørgensen: crecimiento negativo o nulo  $< 1$ , crecimiento débilmente positivo: 1-200, crecimiento moderadamente positivo: 200- 500, crecimiento fuertemente positivo:  $>500$ .

## 2.11. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra en cuanto a prevalencia de los episodios de candidiasis. Las variables categóricas se describen como frecuencia y porcentaje y las continuas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en función de su ajuste a la normalidad. Para estudiar el efecto de la autovacuna en la evolución de la candidiasis, se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado, la t de Student y la prueba no paramétrica Mann-Whitney. Se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) para evaluar la relación entre las escalas y cuestionarios realizados (EVA, OHIP, TSGI, TSGII y XI) y las distintas variables categóricas estudiadas, con el objetivo de determinar posibles asociaciones significativas ( $p < 0.05$ ) con un nivel de confianza del 95 %.

### 3. Resultados

Se evaluó la evolución de la positividad en el cultivo a través del recuento de UFC y se analizó la reducción y/o eliminación de síntomas y/o signos clínicos de candidiasis oral de los participantes.

#### 3.1. Descripción de la muestra

Se reclutaron un total de 9 pacientes para el estudio, y todos ellos completaron el ensayo. La edad media de los participantes fue de 69,6 años para las mujeres y 61,0 años para los hombres. En cuanto a la distribución por género, 4 participantes fueron hombres (44,4 %) y 5 mujeres (55,6 %). Respecto a la toma de medicación, 4 pacientes estaban polimedicados (44,4 %), mientras que otros 5 no lo estaban (55,6 %). Los datos descriptivos pueden observarse en la Tabla 1.

Con relación a la presencia de patologías de base, 8 pacientes presentaban alguna patología subyacente (88,9 %), mientras que solo 1 no la presentaba (11,1 %). Por otro lado, 3 participantes (33,3 %) tenían antecedentes de patología psiquiátrica, mientras que 6 (66,7 %) no presentaban ningún tipo de afección. Asimismo, se observó que 3 pacientes (33,3 %) habían sido diagnosticados previamente con un tumor, mientras que 6 (66,7 %) no tenían antecedentes tumorales. La localización del tumor previo se distribuyó equitativamente en tres áreas: borde lateral de la lengua, suelo de boca y sector posterior, con un 33,3 % respectivamente cada una.

En cuanto a los datos específicos de la candidiasis oral, se identificaron tres tipos clínicos: la forma eritematosa fue la más frecuente, con 6 casos (66,7 %), seguida de la forma pseudomembranosa con 2 casos (22,2 %) y la forma hiperplásica con 1 caso (11,1 %). La localización más común de la candidiasis fue el paladar duro junto con el dorso lingual, en 6 pacientes (66,7 %). Otras localizaciones menos frecuentes incluyeron únicamente el dorso lingual en 1 paciente (11,1 %), en orofaringe en 1 paciente (11,1 %) y en la región retrocomisural en 1 paciente (11,1 %).

Según la clasificación de Newton, la mayoría de los pacientes fueron clasificados dentro del grupo I (4 casos, 44,4 %), seguidos por el grupo II (2 casos, 22,2 %) y el grupo III (1 caso, 11,1 %).

Datos descriptivos			
Variable	Categoría	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Género	Hombre	4	44,4
	Mujer	5	55,6
Medicación	No polimedicado	5	55,6
	Polimedicado	4	44,4
Patología base	No	1	11,1
	Sí	8	88,9

<b>Datos descriptivos</b>			
Variable	Categoría	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Patología psiquiátrica	No	6	66,7
	Sí	3	33,3
Tumor previo	No	6	66,7
	Sí	3	33,3
Localización tumor	Borde lateral lengua	1	33,3
	Suelo de boca	1	33,3
	Sector posterior	1	33,3
<b>Datos específicos de candidiasis</b>			
Tipo	Eritematosa	6	66,7
	Pseudomembranosa	2	22,2
	Hiperplásica	1	11,1
Localización	Dorso lingual	1	11,1
	Paladar duro + dorso lingual	6	66,7
	Orofaringe	1	11,1
	Retrocomisural	1	11,1
Clasificación Newton	I	4	44,4
	II	2	22,2
	III	1	11,1

Tabla 1. Datos descriptivos del estudio.

### 3.2. Resultados comparativos

#### 3.2.1. Evolución de la positividad en cultivo durante el tratamiento con Vacucis Candida®

Durante el estudio, se evaluó la evolución del recuento UFC/ mL durante las siete semanas de tratamiento (T0-T7) y en diferentes momentos de medición (24h, 48h y 72h), tal y como se muestra en la Figura 2. Se tomó T0 como momento inicial para la toma de las primeras muestras, y a partir de ese momento, se comenzó a aplicar la autovacuna.

En la primera semana (T0), se observó un recuento elevado de UFC en la mayoría de las muestras, con predominio de crecimiento moderado - alto (++) y (+++), especialmente en las mediciones a 72h. Al empezar a aplicar la autovacuna, a partir de T1 y T2, se observó una reducción progresiva del crecimiento en las primeras 24h y 48h, a pesar de que, a las 72h, todavía persistía un número considerable de UFC.

Desde T3 hasta T5, el crecimiento siguió un patrón estable, con una disminución relativa en las muestras de alto crecimiento (+++), pero aún con presencia de colonias en valores moderados (++) . Este comportamiento sugiere un efecto paulatino de la autovacuna sobre la carga fúngica.

A partir de T6 y especialmente en T7, se evidenció un cambio significativo: las barras correspondientes al crecimiento alto (+++) disminuyen notablemente, mientras que las categorías de bajo crecimiento (- y +) aumentan. En algunos casos, incluso se observa la ausencia de crecimiento a las 24h y 48h.

Estos resultados sugieren que la administración de la autovacuna genera una reducción en la positividad, con una tendencia, observable en la Figura 2, a la disminución significativa ( $p$ valor < 0.05) a partir de la sexta semana. Analizando los datos de forma desglosada por paciente, la presencia en T7 de algunas muestras con repunte en crecimiento moderado – alto sugiere que, aunque la autovacuna ha sido efectiva en la mayoría de los casos, todavía persisten dos casos en los que la respuesta aún no es completa.

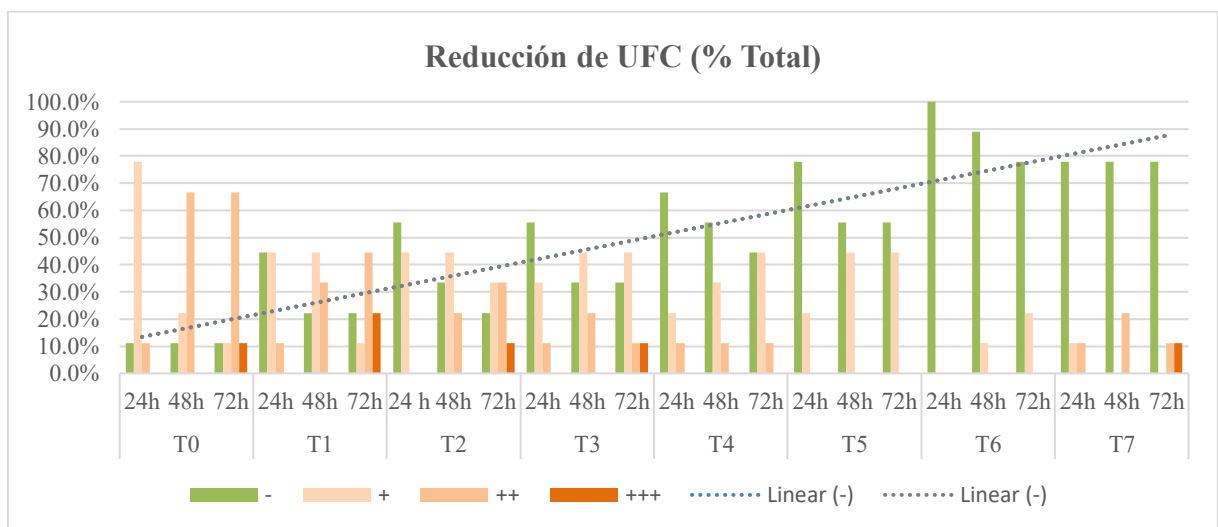


Figura 2. Reducción de UFC (%Total).

A continuación, en la Figura 3 se presentan los resultados de positividad de los cultivos (24h, 48h, 72h) desglosados para cada uno de los 9 sujetos durante las siete semanas de tratamiento. Se define positividad (sí/no) como la presencia de UFC/mL de *Cándida spp.* en el medio de cultivo independientemente del grado de crecimiento.

**Evolución de la positividad en cultivo**



Figura 3. Positividad desglosada por paciente A) T0 B) T1 C) T2 D) T3 E) T4 F) T5 G) T6 H) T7.

### 3.2.2. Influencia de las variables categóricas en la efectividad del tratamiento con Vacucis Candida ®

Para determinar la posible influencia de las distintas variables categóricas descritas en la eficacia de la autovacuna, se realizó un análisis comparativo entre las variables y los cultivos a través de la prueba Chi-Cuadrado de Pearson, con el objetivo de evaluar posibles asociaciones significativas ( $p < 0.05$ ). Tal y como se observa en la Tabla 2, se encontraron diferencias significativas (\*) para la variable sexo (T2 48h  $p = 0,031$ , T3 48h y 72h  $p = 0,031$  y  $p = 0.029$ , T4 72h  $p = 0,011$ ) medicación (T2 24 h  $p = 0,016$ ) y tipo de candidiasis (T0 72h  $p = 0,043$ ).

<b>P-valor (Significación Asintótica Bilateral): Chi-Cuadrado de Pearson</b>						
T	Horas	Sexo	Medicación	Patología Base Dicotómica	Patología Base Psiquiátrica	Tipo de candidiasis
T0	24	0,358	0,358	0,852	0,536	0,864
	48	0,232	0,06	0,14	0,687	0,314
	72	0,308	0,308	0,905	0,392	0,043*
T1	24	0,232	0,232	0,495	0,57	0,759
	48	0,196	0,14	0,495	0,472	0,667
	72	0,268	0,268	0,704	0,522	0,761
T2	24	0,294	0,016*	0,343	0,635	0,638
	48	0,031*	0,325	0,495	0,472	0,537
	72	0,098	0,665	0,522	0,392	0,321
T3	24	0,487	0,056	0,638	0,741	0,844
	48	0,031*	0,325	0,495	0,472	0,537
	72	0,029*	0,522	0,704	0,682	0,409
T4	24	0,165	0,165	0,755	0,687	0,69
	48	0,056	0,487	0,638	0,301	0,434
	72	0,011*	0,638	0,495	0,57	0,389
T5	24	0,858	0,858	0,571	0,571	0,526
	48	0,294	0,294	0,343	0,343	0,638

<b>P-valor (Significación Asintótica Bilateral): Chi-Cuadrado de Pearson</b>						
T	Horas	Sexo	Medicación	Patología Base Dicotómica	Patología Base Psiquiátrica	Tipo de candidiasis
	72	0,294	0,294	0,343	0,343	0,638
T6	24 <sup>1</sup>	-	-	-	-	-
	48	0,343	0,343	0,708	0,453	0,755
	72	0,151	0,151	0,571	0,571	0,526
T7	24	0,358	0,358	0,852	0,526	0,864
	48	0,858	0,858	0,571	0,257	0,526
	72	0,358	0,358	0,852	0,526	0,864

Tabla 2. Datos comparativos a través de Chi-Cuadrado de Pearson.

A continuación, en los siguientes subapartados se analiza de forma más detallada el efecto de cada una de las variables categóricas sobre la efectividad de la autovacuna. Considerando efectividad, como la disminución de la positividad a lo largo de los diferentes tiempos tomados en las siete semanas.

### 3.2.2.1. Influencia de la variable sexo

Durante las primeras semanas (T0-T1), las mujeres presentaron, a diferencia de los hombres, recuentos elevados de UFC/mL en la mayoría de las muestras de forma temprana, con predominio de crecimientos moderados - altos (++ y +++).

Desde T2 hasta T4, específicamente para T2 a las 48h, T3 a las 48 y 72h y T4 a las 72h, existe una significación entre sexos ( $p < 0,05$ ). En T2, las mujeres muestran un aumento en la positividad (concretamente a 48h), mientras que los hombres mantienen mayor presencia de resultados negativos. En T3, se observó un patrón similar, en las mujeres siguen predominando resultados positivos (+) y (++) , especialmente a 48-72h, mientras que, en los hombres, siguen prevaleciendo resultados negativos (-). En T4, se evidenció una diferencia significativa: mientras que en las mujeres los resultados positivos se mantienen constantes, en los hombres se observa una disminución, con una presencia mínima de positividad en la última medición (72h).

A partir de T4 hasta T7, no existe una diferencia significativa entre sexos, tanto hombres como mujeres presentan resultados de positividad mínimos o nulos.

<sup>1</sup> No se han calculado datos estadísticos en el cultivo en T6 a las 24h porque es una constante.

Los datos representados en la Figura 4 **Error! Reference source not found.**, sugieren que, aunque la autovacuna Vacucis Candida® es finalmente efectiva independientemente del sexo, la respuesta inmunitaria se desarrolla de forma diferente. En las mujeres aparece de forma más tardía, mientras que, en los hombres, se observa de forma más temprana, obteniéndose resultados negativos en cultivo ya en las primeras semanas de tratamiento.

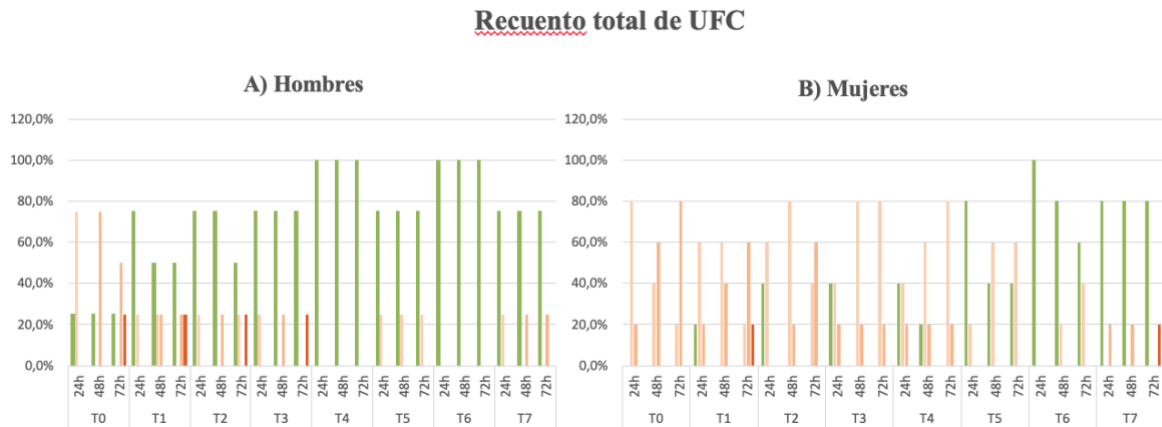


Figura 4. Recuento total UFC por sexo A) Hombres B) Mujeres.

### 3.2.2.2. Influencia de las variables medicación, patología base dicotómica y patología psiquiátrica

En el análisis de la variable medicación, se observó una significancia estadística aislada en T2 a las 24 h ( $p = 0,016$ ). No obstante, este hallazgo no se replicó en los demás puntos temporales, lo que sugiere que se trata de un caso aislado sin relevancia clínica.

En cuanto a las variables de patología base dicotómica y patología psiquiátrica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los momentos analizados ( $p > 0,05$  en todos los casos), y, por tanto, ninguna tuvo relevancia clínica en la evolución del recuento.

### 3.2.2.3. Influencia de la variable tipo de candidiasis

Para la variable tipo de candidiasis (pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica crónica) se observó una significación estadística en T0 a las 72h ( $p = 0,043$ ), lo que sugiere que existen diferencias (previas a la administración de la autovacuna) en el recuento de UFC/mL según el tipo de candidiasis que se padezca.

Tal y como se observa en la Figura 5, la candidiasis de tipo eritematosa presentó un porcentaje bajo de UFC, con una distribución mayoritaria en la categoría de más bajo crecimiento (-). La pseudomembranosa mostró un crecimiento más agresivo, con la mayoría de las UFC distribuidas en los niveles ++ y +++, lo que indica una carga fúngica moderada. La hiperplásica, presentó un 100% de positividad +, lo que sugiere una proliferación de *Cándida* positiva y uniforme.

En conjunto, no se observa una diferencia estadística significativa a partir del tiempo inicial (T0). Este hallazgo sugiere que, aunque la proliferación UFC en cultivo previa a la aplicación de la autovacuna varió en función del tipo de candidiasis presente, en todos los casos se registró una reducción de la positividad tras su administración.

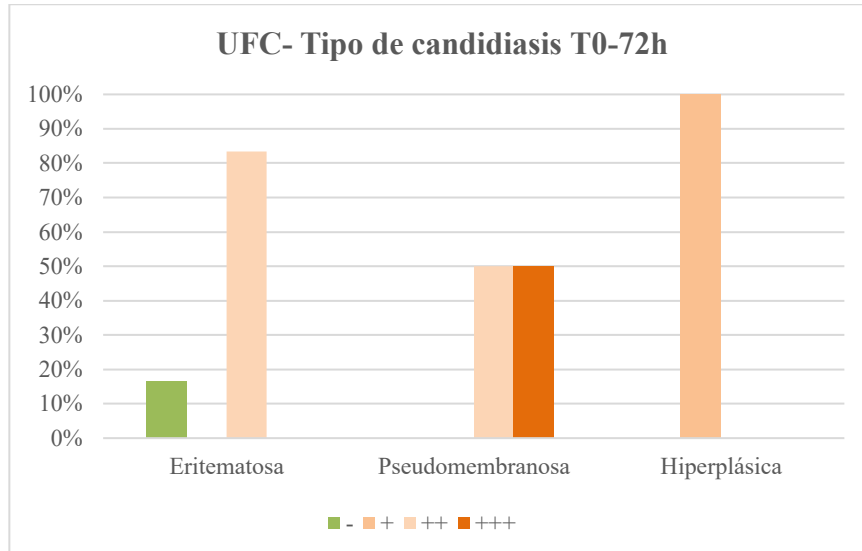


Figura 5. Recuento de UFC en T0 (72h) según el tipo de candidiasis.

### 3.2.3. Efecto de las variables categóricas en las escalas y cuestionarios de medición (EVA, OHIP, TSGI, TSGII, XI)

En la Tabla 3, se presentan los resultados de la comparación entre las variables categóricas y los índices EVA, OHIP, TSGI, TSGII y XI. Se encontraron diferencias significativas (\*) para la variable sexo (XI en T0 p = 0,004, T1 p = 0,002, T2 p = 0,004, T3 p = 0,003, T4 p = 0,000, T5 p = 0,008, T6 p = 0,009, T7 p = 0,005) medicación (T2 24 h p = 0,016) y para la variable localización de candidiasis (EVA T0 p = 0,038).

P-valor (Significación Asintótica Bilateral): ANOVA							
T	Prueba	Sexo	Medicación	Patología Base	Patología Psiquiátrica	Tipo de candidiasis	Localización candidiasis
T0	EVA	0,677	0,364	0,562	0,401	0,665	0,038*
	OHIP	0,951	0,236	0,4	0,13	0,125	0,255
	XI	0,004*	0,899	0,687	0,789	0,118	0,52
	TSGI	0,592	0,062	0,547	0,476	0,962	0,332
	TSGII	0,327	0,125	0,607	0,646	0,571	0,452

P-valor (Significación Asintótica Bilateral): ANOVA							
T	Prueba	Sexo	Medicación	Patología Base	Patología Psiquiátrica	Tipo de candidiasis	Localización candidiasis
T1	EVA	0,465	0,515	0,905	0,905	0,713	0,774
	OHIP	0,822	0,296	0,469	0,097	0,097	0,393
	XI	0,002*	0,904	0,625	0,769	0,196	0,454
	TSGI	0,856	0,366	0,740	0,954	0,789	0,210
	TSGII	0,704	0,485	0,914	1,000	0,630	0,283
T2	EVA	0,610	0,438	0,688	0,413	0,905	0,942
	OHIP	0,752	0,371	0,444	0,122	0,112	0,567
	XI	0,004*	0,818	0,608	0,771	0,212	0,640
	TSGI	0,969	0,420	0,822	0,584	0,709	0,129
	TSGII	0,665	0,397	0,865	0,850	0,610	0,285
T3	EVA	0,781	0,436	0,826	0,504	0,971	0,934
	OHIP	0,777	0,213	0,465	0,218	0,064	0,204
	XI	0,003*	0,656	0,854	0,768	0,160	0,484
	TSGI	0,550	0,282	0,830	0,419	0,630	0,221
	TSGII	0,353	0,199	0,839	0,653	0,553	0,430
T4	EVA	0,857	0,419	0,803	0,615	0,936	0,946
	OHIP	0,965	0,352	0,382	0,236	0,077	0,583
	XI	0,000*	0,707	0,749	0,798	0,073	0,485
	TSGI	0,655	0,378	0,790	0,342	0,577	0,174
	TSGII	0,262	0,244	0,788	0,413	0,763	0,974
T5	EVA	0,696	0,696	0,559	0,461	0,854	0,944
	OHIP	0,680	0,307	0,349	0,279	0,103	0,550

<b>P-valor (Significación Asintótica Bilateral): ANOVA</b>							
T	Prueba	Sexo	Medicación	Patología Base	Patología Psiquiátrica	Tipo de candidiasis	Localización candidiasis
	XI	0,008*	0,595	0,949	0,873	0,043	0,291
	TSGI	0,749	0,575	0,961	0,989	0,717	0,208
	TSGII	0,651	0,581	0,847	0,955	0,632	0,283
T6	EVA	0,728	0,481	0,399	0,855	0,935	0,281
	OHIP	0,317	0,187	0,459	0,247	0,895	0,206
	XI	0,009*	0,46	0,796	0,883	0,121	0,131
	TSGI	0,709	0,651	0,848	0,946	0,721	0,224
	TSGII	0,607	0,607	0,864	0,945	0,535	0,296
T7	EVA	0,886	0,742	0,446	0,897	0,903	0,759
	OHIP	0,500	0,193	0,409	0,443	0,952	0,239
	XI	0,005*	0,385	0,853	0,916	0,123	0,138
	TSGI	0,600	0,656	0,898	0,957	0,569	0,228
	TSGII	0,502	0,546	0,874	0,982	0,478	0,328

Tabla 3. Datos comparativos a través de ANOVA.

A continuación, en los siguientes subapartados se analiza de forma más detallada el efecto de cada una de las variables categóricas sobre los resultados obtenidos para cada escala y cuestionario.

En relación con la evolución de los resultados registrados en la Escala Visual Analógica (EVA), detallada en la Figura 6, se observa una tendencia en la media de las puntuaciones de dolor, que disminuye progresivamente conforme avanzan las semanas de tratamiento. Estos resultados sugieren que los pacientes experimentan una mejora de la clínica de la candidiasis y del dolor con la aplicación de la autovacuna.

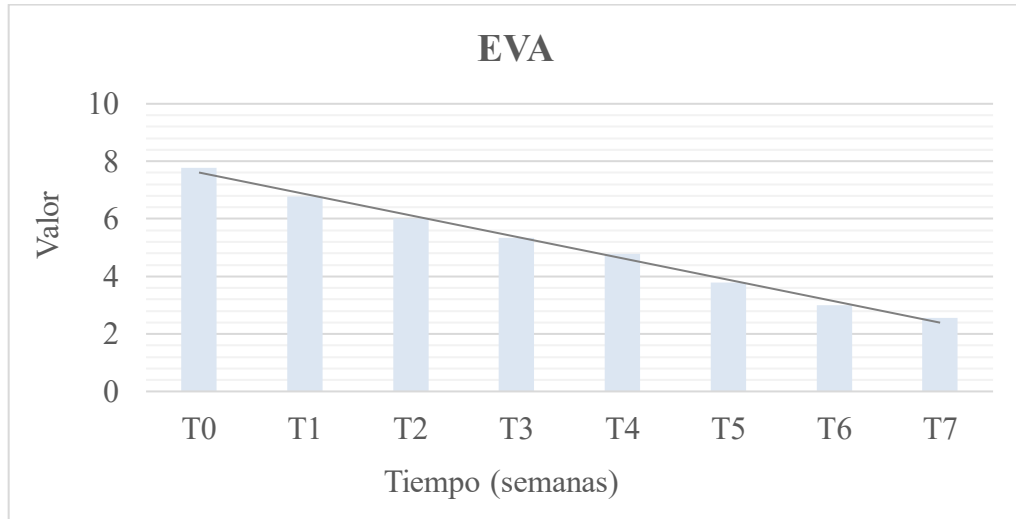


Figura 6. Evolución de las puntuaciones de EVA.

Analizando el momento temporal T0 en el que se observa una significancia estadística, se observa que los resultados medios de EVA en los pacientes con candidiasis en la zona retrocomisural, seguida del paladar duro y dorso lingual, reportan un nivel relativamente más alto de dolor o malestar en la escala con relación al resto de localizaciones, tal y como se observa en Figura 7. No obstante, es importante señalar que no se observa significancia en las semanas posteriores al inicio de la aplicación de la autovacuna.

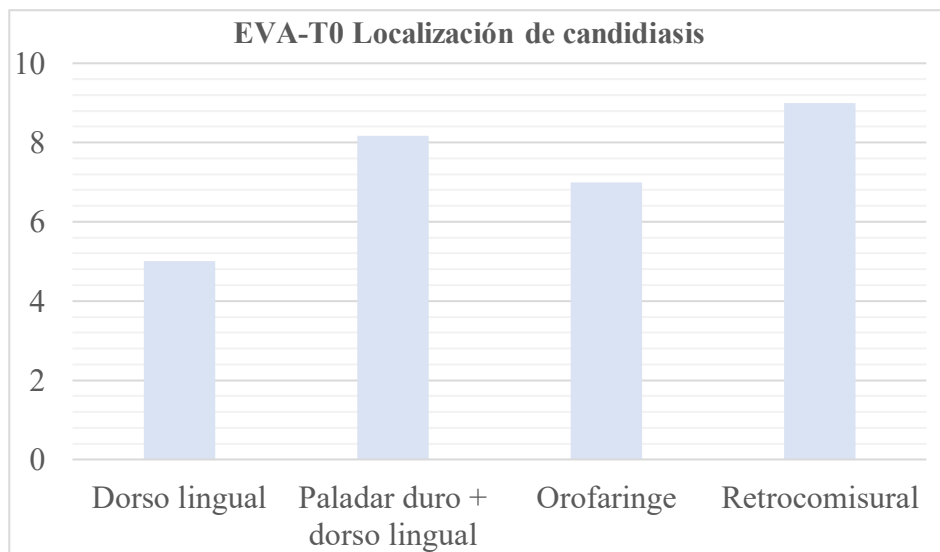


Figura 7. Puntuaciones de EVA en T0 según la localización de la candidiasis.

En cuanto al Perfil de Impacto en la Salud Oral (OHIP), en la Figura 8, se observa una tendencia a la reducción en la puntuación. Este resultado indica una disminución del impacto negativo de los trastornos orales sobre la calidad de vida de los participantes, interpretándose como una mejora en la percepción del impacto de la candidiasis sobre el bienestar de los pacientes y reflejando que la autovacuna ha tenido efectos beneficiosos. En particular, los beneficios están asociados a la mejora de los aspectos emocionales, experimentando menor grado de ansiedad y estrés emocional derivado de la candidiasis.

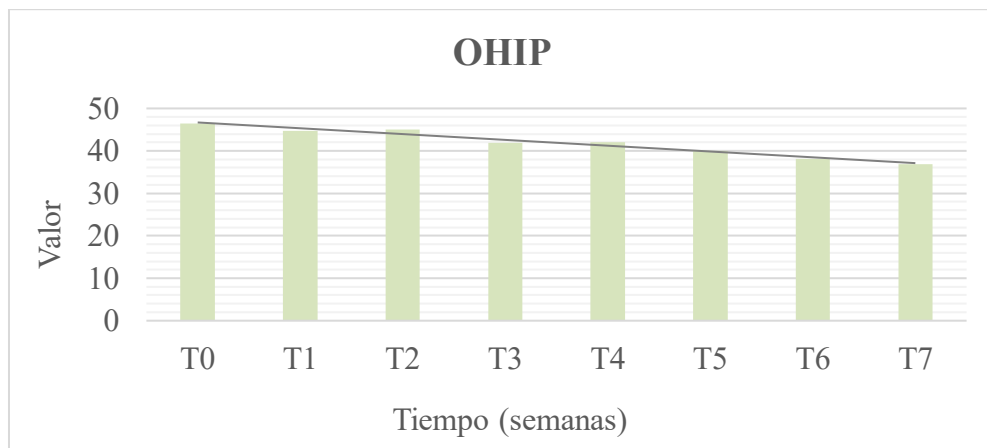


Figura 8. Evolución de las puntuaciones de OHIP.

Por otra parte, los resultados de Xerostomy Inventory (XI), desglosados en la Figura 9, indican una disminución de los valores tras la administración de una autovacuna. Se interpreta como un indicio positivo de que la vacuna está contribuyendo a aliviar o reducir la xerostomía, sugiriendo un impacto favorable en los síntomas de la boca seca a lo largo de las semanas.

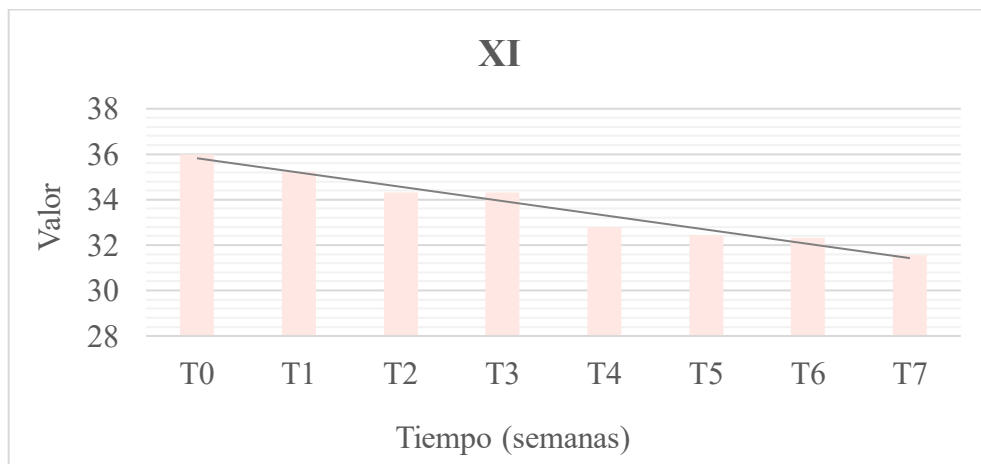


Figura 9. Evolución de las puntuaciones de XI.

Además, se observó una significancia estadística en XI para dos variables: sexo y tipo de candidiasis. El hecho de que sólo exista significancia estadística para el tipo de candidiasis en T5 y no en otros tiempos del estudio, indica que se trata de un caso aislado y no generalizable a lo largo al resto de los tiempos. Sin embargo, para la variable sexo, representada en la Figura 10, sí existen diferencias significativas en todos los tiempos: T0 ( $p = 0,004$ ), T2 ( $p = 0,002$ ), T3

( $p = 0,004$ ), T4 ( $p = 0,000$ ), T5 ( $p = 0,008$ ), T6 ( $p = 0,009$ ) y T7 ( $p = 0,005$ ). Las mujeres mostraron valores más altos, lo que sugiere una mayor severidad de la xerostomía en comparación con los hombres, quienes presentaron valores más bajos y estables, indicando una menor severidad y un desarrollo más constante de los síntomas a lo largo del tiempo.

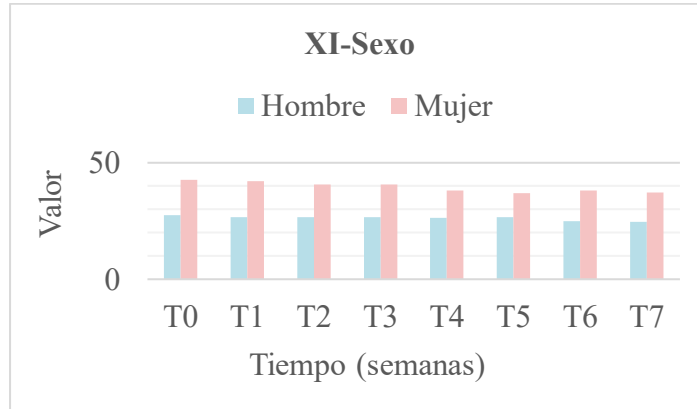


Figura 10. Evolución de las puntuaciones XI-Sexo.

Finalmente, los resultados obtenidos en TSGI y TSGII observados en las Figura 11 y Figura 12, revelan una tendencia al aumento en la tasa salival global en relación con la aplicación de la autovacuna lo que sugiere que la autovacuna podría ser una estrategia efectiva para mejorar la producción salival en pacientes con candidiasis.

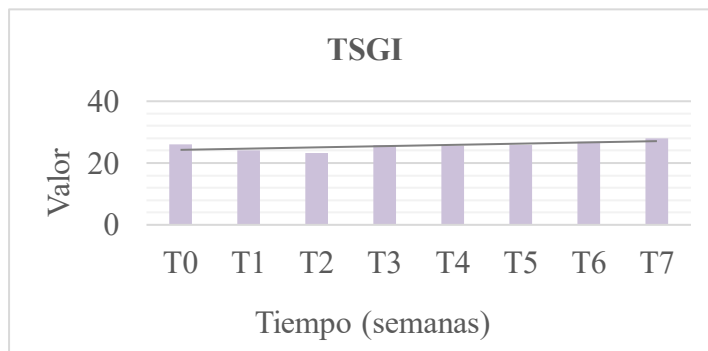


Figura 11. Evolución de las puntuaciones de TSGI.

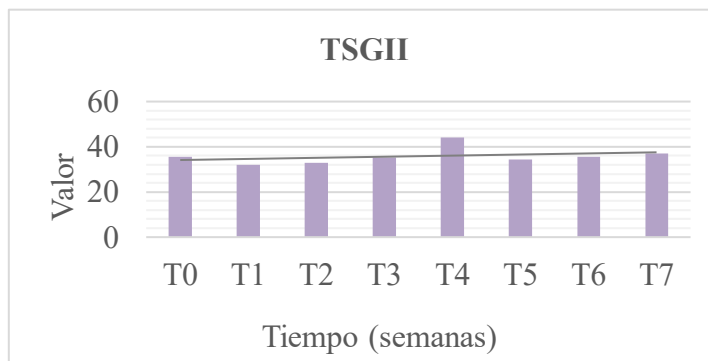


Figura 12. Evolución de las puntuaciones de TSGII.

### 3.3. Evolución clínica durante el tratamiento

A continuación, se incluyen fotografías clínicas de la evolución de la candidiasis en distintas localizaciones orales en los pacientes tratados. Las imágenes, Figura 13 - Figura 20 representan una comparación visual de los cambios en la presentación clínica de la candidiasis desde el momento inicial (T0) hasta la última semana de aplicación de la autovacuna (T7).

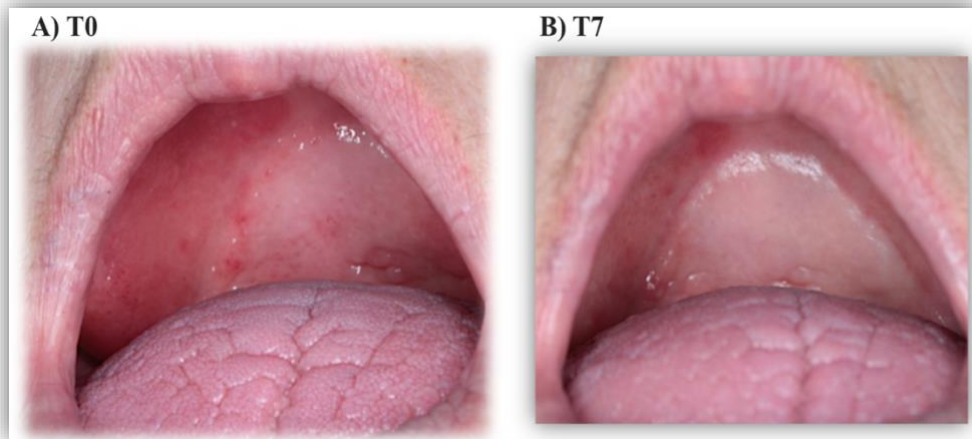


Figura 13. Candidiasis eritematosa en paladar duro A) T0 B) T7.

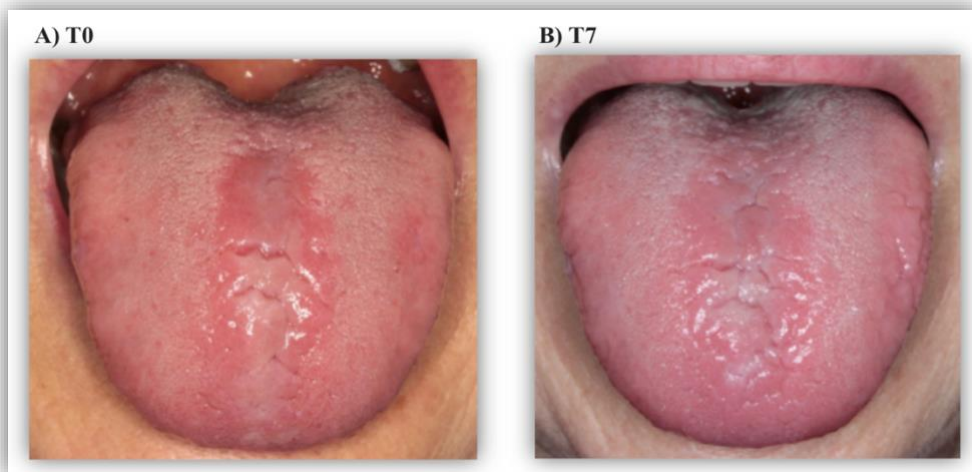


Figura 14. Candidiasis eritematosa en dorso lingual A) T0 B) T7.

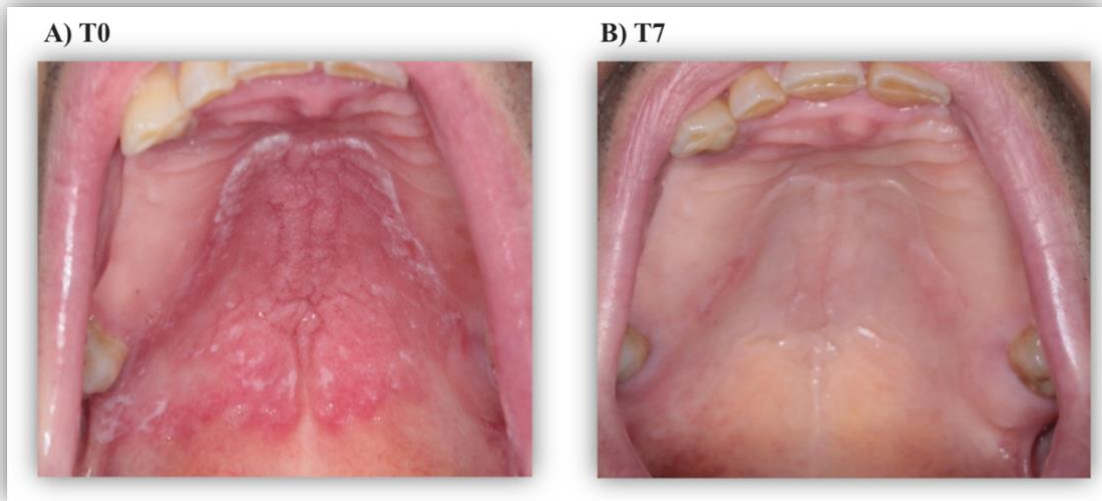


Figura 15. Candidiasis eritematosa en paladar duro A) T0 B) T7.



Figura 16. Candidiasis pseudomembranosa en dorso lingual A) T0 B) T7.



Figura 17. Candidiasis pseudomembranosa en borde lateral izquierdo de lengua A) T0 B) T7.



Figura 18. Candidiasis pseudomembranosa en borde lateral derecho de lengua A) T0 B) T7.



Figura 19. Candidiasis pseudomembranosa en mucosa yugal derecha A) T0 B) T7.

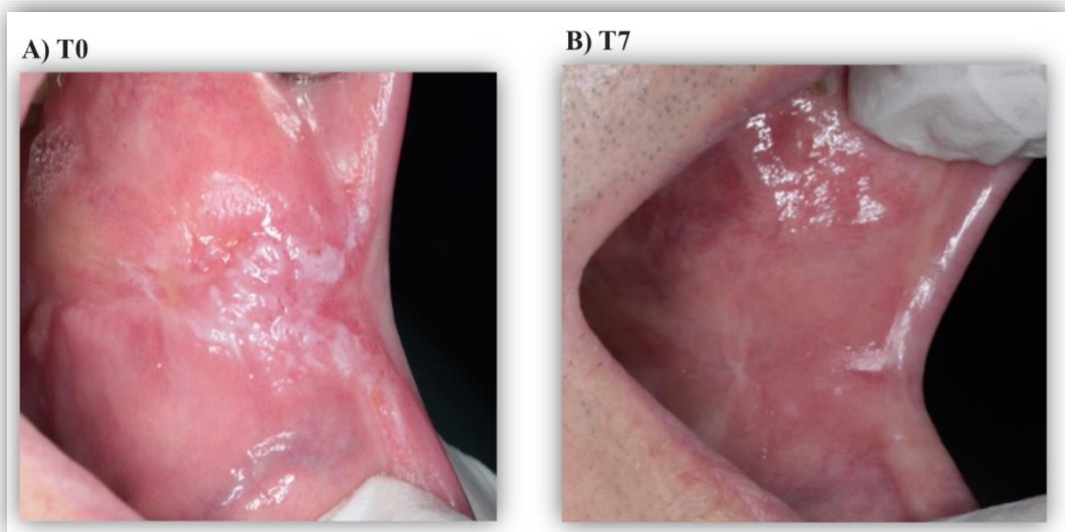


Figura 20. Candidiasis pseudomembranosa en mucosa yugal izquierda A) T0 B) T7.

Los hallazgos de mejoría progresiva de las lesiones coinciden con las mejoras reportadas por los pacientes en cuanto a la sintomatología asociada a la candidiasis, proporcionando un respaldo visual y clínico a los resultados obtenidos previamente en el estudio, respaldando la eficacia de la autovacuna como tratamiento.

#### 4. Discusión

La aplicación de autovacunas como alternativa terapéutica ha despertado interés en diversos estudios dada su potencial capacidad para generar una respuesta inmunitaria específica y prolongada en el tiempo. En este estudio, se ha evaluado la eficacia de la autovacuna Vacucis Candida® en el tratamiento de candidiasis orales recurrentes, tomando como referencia la línea de investigación seguida por Haya Palazuelos et al. en el estudio piloto sobre la prevención de las vaginitis candidiásicas de repetición mediante el uso de autovacunas del Hospital General Universitario de Ciudad Real [34]. En él, participaron 69 mujeres con antecedentes de al menos tres episodios de vaginitis candidiásica en los últimos seis meses. Todas las mujeres utilizaron durante 6 semanas una autovacuna de uso sublingual preparada específicamente con hongos procedentes de su propia flora. Las pacientes fueron revisadas a los 3, 6 y 12 meses posteriores tras finalizar el tratamiento. En líneas generales, se obtuvieron los siguientes resultados preliminares: Pacientes sin recidiva a los tres meses: 98,5%; Pacientes sin recidiva a los seis meses: 91,3%; Pacientes sin recidiva a los doce meses: 89,8%. La eficacia de estos resultados nos ha animado a plantear este estudio para valorar el potencial de la utilización de la autovacuna en la candidiasis oral.

Los resultados obtenidos en los cultivos de este estudio evidencian que la administración de la autovacuna genera una reducción en la proliferación de UFC en cultivo, con una tendencia a la disminución significativa a partir de la sexta semana de tratamiento. La presencia en la última semana de algunas muestras con repunte en crecimiento moderado – alto sugiere que, aunque la autovacuna ha resultado efectiva en la mayoría de los casos, todavía persisten dos casos en los que la respuesta aún no es completa. Este efecto podría deberse a que, para estos pacientes, el tiempo de exposición para desarrollar una memoria inmunológica duradera, no fue lo suficientemente prolongado y que la inmunidad inducida no alcanzó su máxima eficacia antes de finalizar el estudio. También es posible, debido a que la Cándida es un hongo oportunista, que se haya producido una recolonización natural y una disminución de la memoria inmunológica y, por tanto, una menor capacidad del sistema inmunológico para reconocer los antígenos alterados con la misma eficacia. Asimismo, este repunte podría incluso deberse a otros factores individuales propios del paciente que no fueron los estudiados o incluso, a una mayor sensibilidad del cultivo en la última semana, lo que habría permitido detectar una mayor cantidad de microorganismos.

Los resultados evidencian una mejoría en la calidad de vida percibida por los pacientes y en el bienestar general, una reducción del dolor y sintomatología asociada a la candidiasis y una mejora de la percepción de la sequedad oral. No se han recogido efectos secundarios significativos derivados de la aplicación de la autovacuna, ni a nivel local ni sistémico, demostrando una buena tolerancia. Además, ninguno de los pacientes necesitó medicación de rescate adicional con antifúngicos.

Se han evaluado también posibles factores condicionantes de la respuesta inmunitaria desarrollada por los participantes, entre ellos, el sexo, la toma de medicación adicional,

patologías básicas subyacentes a la candidiasis, patologías psiquiátricas preexistentes y el tipo específico y localización de la candidiasis. Los resultados evidencian que, a pesar de que al final del tratamiento ambos sexos tienden a reducir la positividad en el cultivo, la respuesta inmunitaria no se desarrolla de la misma manera en mujeres que en hombres. Se sugiere que las mujeres podrían estar más expuestas a factores hormonales que podrían influir en la velocidad de proliferación observada en el recuento. Diversos estudios han demostrado que las hormonas sexuales afectan tanto directa como indirectamente a la proliferación celular, así como a la diferenciación y el crecimiento de ciertos tejidos [45].

En mujeres la inmunidad aparece de forma más tardía, mientras que, en los hombres, se observa de forma más temprana. Esta diferencia puede estar influenciada por varios factores biológicos y hormonales. En general, las mujeres tienen un sistema inmunológico más activo debido a los efectos de los estrógenos, hormonas que potencian la intensidad de la respuesta inmunitaria, sin embargo, esto puede suponer también una activación más tardía. Los hombres presentan niveles más altos de testosterona, una hormona que tiende a suprimir la actividad inmunológica, lo que puede hacer que su respuesta inmune sea más temprana y, en algunos casos, más rápida. Tanto las diferencias genéticas, como el hecho de que las mujeres tengan dos cromosomas X, intervienen en la forma en que su sistema inmunológico reacciona [46].

El resto de las variables; medicación, patología base dicotómica y patología psiquiátrica parecen no tener ninguna relevancia en cuanto a la efectividad de la autovacuna. Se ha observado algún punto de significancia estadística en el análisis para la variable medicación, sin embargo, se ha considerado como un resultado aislado y es posible que esta diferencia sea atribuible al azar o a variaciones en la muestra, y no a un efecto real de la variable sobre el recuento total de UFC.

Además de las diferencias en el desarrollo de la respuesta inmune, se han observado variaciones en las puntuaciones del cuestionario de Xerostomy Inventory (XI) entre hombres y mujeres, a pesar de recibir el mismo tratamiento. Este hecho puede atribuirse a factores biológicos y a la influencia de las hormonas sexuales en la percepción y manifestación de la xerostomía. Ciertas investigaciones destacan que los estrógenos y la progesterona pueden afectar a la producción salival y a la sensación de sequedad bucal en mujeres [38].

En cuanto al tipo y a la localización de la candidiasis, se ha observado que, a pesar de que todos los tipos acaban respondiendo de forma eficaz al tratamiento, sí existen diferencias en cuanto a la proliferación en cultivo previas a la aplicación de la autovacuna. La candidiasis pseudomembranosa es el tipo más común de candidiasis oral y se caracteriza por la formación de placas blanquecinas en las mucosas de la boca, que pueden desprenderse fácilmente. Este tipo de candidiasis generalmente se asocia con un crecimiento más rápido de las células fúngicas en la fase inicial de la infección, ya que las células de *Cándida* invaden superficialmente las mucosas y se desarrollan rápidamente, lo que se traduce en el cultivo como una proliferación temprana. La candidiasis hiperplásica se comporta de manera diferente a otras formas de candidiasis. Esta forma cursa con lesiones más gruesas y queratinizadas, y puede permitir que las células de *Cándida* se adhieran mejor a las superficies y crezcan en mayor cantidad desde el inicio, incluso en las primeras etapas del cultivo.

Por otro lado, la localización de la candidiasis ha influido también en la percepción del dolor recogida en los primeros momentos de evaluación. La zona retrocomisural, seguida del paladar duro y dorso lingual, reportan un nivel relativamente más alto de dolor o malestar en la escala

EVA con relación al resto de localizaciones. Los demás factores estudiados no muestran una significancia relevante en relación con la eficacia de la autovacuna.

No obstante, a pesar de que los resultados observados son positivos, es importante tener en cuenta que debido al reducido tamaño de la muestra y a la falta de un grupo control, este enfoque terapéutico necesita ser objeto de investigaciones adicionales. La ausencia de un grupo control limita nuestra capacidad para comparar de manera adecuada los efectos del tratamiento frente a un grupo sin intervención, lo que impide hacer afirmaciones definitivas sobre su efectividad en una población más amplia. Por lo tanto, es necesario llevar a cabo investigaciones adicionales para confirmar los hallazgos obtenidos y evaluar más profundamente su aplicabilidad.

El éxito que se ha observado en el estudio, sin embargo, aporta una base sólida sobre la eficacia de las autovacunas como medidas terapéuticas de elección en el tratamiento de las infecciones candidiásicas recurrentes a nivel oral. Esto, justifica la realización de un ensayo clínico aleatorizado, ya aprobado y pendiente de publicación (se puede consultar en la biblioteca de Medicina del Centro Nacional para la información Biotecnológica con ID: NCT05289375) [47].

Además, la realización de un estudio de estas características podría tener implicaciones altamente positivas para la práctica clínica, al contribuir a reducir la dependencia de los tratamientos actuales, que suelen requerir períodos prolongados y no siempre resultan efectivos, especialmente en casos de infecciones recidivantes, donde la respuesta es incierta y variable.

## 5. Conclusiones

Los resultados obtenidos en el presente estudio piloto respaldan la hipótesis planteada, concluyendo la eficacia de la autovacuna Vacucis Candida® en el tratamiento de la candidiasis oral persistente y refractaria, permitiendo una disminución/ eliminación de los signos y síntomas clínicos asociados.

Se ha demostrado que la autovacuna posee un potencial significativo para inducir una respuesta inmune frente a la candidiasis. En general, el tratamiento con Vacucis Candida® genera una mejora sustancial en los parámetros clínicos estudiados, lo que respalda que la autovacuna es un tratamiento viable y prometedor.

No obstante, es fundamental destacar que, aunque los efectos observados a corto plazo hayan sido positivos, estos podrían no ser suficientes para lograr una inmunidad completa en todos los individuos tratados. La variabilidad en la respuesta inmune sugiere que el régimen de tratamiento actual podría requerir una prolongación en la duración de la aplicación de la autovacuna para alcanzar una protección completa y sostenida en todos los participantes.

En este sentido, sería recomendable explorar diferentes esquemas de tratamiento, ajustando las dosis y el tiempo de aplicación para determinar el protocolo más adecuado que maximice los beneficios terapéuticos.

En resumen, los resultados preliminares son prometedores y nos animan a llevar a cabo investigaciones adicionales en esta dirección, con el fin de contribuir significativamente al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra la candidiasis.

## 6. Referencias bibliográficas

1. Sebastián JVB. Medicina Bucal-Jose V Bagan Sebastian 3v216r.
2. Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity. *Head and neck Pathology* 2019; 13:25–32.
3. Lorenzo-Pouso AI, Perez-Jardon A, Caponio VCA, Spirito F, Chamorro-Petronacci CM, Alvarez-Calderon-Iglesias O, et al. Oral chronic hyperplastic candidiasis and its potential risk of malignant transformation: a systematic review and prevalence meta-analysis. *Journal of Fungi* 2022;8(10):1093.
4. Cannon RD, Chaffin WL. Oral colonization by *Candida albicans*. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 1999;10(3):359–383.
5. Williams DW, Lewis MAO. Oral Microbiology: Isolation and identification of candida from the oral cavity. *Oral Dis* 2000;6(1):3–11.
6. Fernández H. La inmunoterapia en el tratamiento de las infecciones micóticas del tracto genito-urinario. *Revision de las nuevas autovacunas. Toko-ginecología práctica* 2019(762):51–54.
7. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: A disease of opportunity. *Journal of fungi* 2020;6(1):15.
8. Boñar-Álvarez P, Padin-Iruegas E, Chamorro-Petronacci C, Gandara-Vila P, Lorenzo-Pouso AI, Somoza-Martin M, et al. Assessment of saliva and oral candidiasis levels 12, 24 and 36 months after radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* 2021;122(6):566–572.
9. Molek M, Florenly F, Lister INE, Wahab TA, Lister C, Fioni F. Xerostomia and hyposalivation in association with oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-based dentistry* 2022:1–7.
10. Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 2019;24(2): e172.
11. Mundula T, Ricci F, Barbetta B, Baccini M, Amedei A. Effect of probiotics on oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2019;11(10):2449.
12. Edwards Jr JE, Schwartz MM, Schmidt CS, Sobel JD, Nyirjesy P, Schodel F, et al. A fungal immunotherapeutic vaccine (NDV-3A) for treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis—a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases* 2018;66(12):1928–1936.
13. Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, Plotkin SA. *Vaccines E-Book: Vaccines E-Book*. : Elsevier Health Sciences; 2017.

14. Clem AS. Fundamentals of vaccine immunology. *J Global Infect Dis* 2011;3(1).
15. Sanders B, Koldijk M, Schuitemaker H. *Inactivated Viral Vaccines.*: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 45.
16. de Barcelos Alves AM, Boscardin SB, Ngono AE. DNA Vaccines. *Frontiers in Medical Technology* 2021;3.
17. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nature reviews Drug discovery* 2018;17(4):261–279.
18. Oliveira LV, Wang R, Specht CA, Levitz SM. Vaccines for human fungal diseases: close but still a long way to go. *npj Vaccines* 2021;6(1):33.
19. Spellberg BJ, Ibrahim AS, Avanesian V, Fu Y, Myers C, Phan QT, et al. Efficacy of the anti-Candida rAls3p-N or rAls1p-N vaccines against disseminated and mucosal candidiasis. *J Infect Dis* 2006;194(2):256–260.
20. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015 -10-08;373(15):1445.
21. Inácio MM, Moreira ALE, Cruz-Leite VRM, Mattos K, Silva LOS, Venturini J, et al. Fungal Vaccine Development: State of the Art and Perspectives Using Immunoinformatics. *JoF* 2023 -05-31;9(6).
22. Kaur G, Chawla S, Kumar P, Singh R. Advancing Vaccine Strategies against Candida Infections: Exploring New Frontiers. *Vaccines* 2023 -10-29;11(11).
23. Nami S, Mohammadi R, Vakili M, Khezripour K, Mirzaei H, Morovati H. Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019 -01; 109:333.
24. Fernández-arenas E, Molero G, Nombela C, Diez-orejas R, Gil C. Low virulent strains of *Candida albicans*: Unravelling the antigens for a future vaccine. *Proteomics* 2004 -10;4(10):3007.
25. Pirofski L, Casadevall A. Use of Licensed Vaccines for Active Immunization of the Immunocompromised Host.
26. Cárdenas-Freytag L, Cheng E, Mayeux P, Domer JE, Clements JD. Effectiveness of a vaccine composed of heat-killed *Candida albicans* and a novel mucosal adjuvant, LT (R192G), against systemic candidiasis. *Infect Immun* 1999;67(2):826–833.
27. Nami S, Mohammadi R, Vakili M, Khezripour K, Mirzaei H, Morovati H. Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019; 109:333–344.
28. Tso GHW, Reales-Calderon JA, Pavelka N. The Elusive Anti-Candida Vaccine: Lessons From the Past and Opportunities for the Future. *Front Immunol* 2018 -04-27;9.

29. Alqarihi A, Singh S, Edwards Jr JE, Ibrahim AS, Uppuluri P. NDV-3A vaccination prevents *C. albicans* colonization of jugular vein catheters in mice. *Scientific reports* 2019;9(1):6194.
30. Xin H, Dziadek S, Bundle DR, Cutler JE. Synthetic glycopeptide vaccines combining  $\beta$ -mannan and peptide epitopes induce protection against candidiasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105(36):13526–13531.
31. Shibasaki S, Aoki W, Nomura T, Miyoshi A, Tafuku S, Sewaki T, et al. An oral vaccine against candidiasis generated by a yeast molecular display system. *Pathogens and disease* 2013;69(3):262–268.
32. Rusch K, Schwiertz A. *Candida* autovaccination in the treatment of vulvovaginal *Candida* infections. 2007.
33. Cooke G, Watson C, Deckx L, Pirotta M, Smith J, van Driel ML. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022(1).
34. Haya Palazuelos et al. Estudio piloto sobre la prevención de las vaginitis candidiásicas de repetición mediante el uso de autovacunas.
35. Ho K, Spence J, Murphy MF. Review of pain-measurement tools. *Ann Emerg Med* 1996;27(4):427–432.
36. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain* 1997;72(1-2):95–97.
37. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997;25(4):284–290.
38. Pérez-González A, Suárez-Quintanilla JA, Otero-Rey E, Blanco-Carrión A, Gómez-García FJ, Gándara-Vila P, et al. Association between xerostomia, oral and general health, and obesity in adults. A cross-sectional pilot study. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 2021;26(6):e762.
39. León S, Bravo-Cavicchioli D, Correa-Beltrán G, Giacaman RA. Validation of the Spanish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14Sp) in elderly Chileans. *BMC oral health* 2014; 14:1–9.
40. Lopez R, Baelum V. Spanish version of the oral health impact profile (OHIP-Sp). *BMC oral health* 2006; 6:1–8.
41. Ferrández Pujante A. Estudio de la eficacia de la fotobiomodulación en el tratamiento de la xerostomía. Proyecto de investigación 2022.
42. Av N. Denture sore mouth. A possible etiology. *Br Dent J* 1962; 112:357–360.

43. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A. A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. *Journal of oral pathology & medicine* 2006;35(4):244–248.
44. Boñar-Álvarez P, Padin-Iruegas E, Chamorro-Petronacci C, Gandara-Vila P, Lorenzo-Pouso AI, Somoza-Martin M, et al. Assessment of saliva and oral candidiasis levels 12, 24 and 36 months after radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* 2021;122(6):566–572.
45. Mana M, Brocal Ocampo EL, Del Sueldo M, Ramírez MS. Capítulo I Hormonas sexuales (estrógenos, progesterona, testosterona-funciones a lo largo de la vida) y cambios hormonales en la menopausia. *Revista Costarricense de Cardiología* 2023;25(1):9–10.
46. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses 2016;16:626–38.
47. Pérez Sayáns Mario, Compostela University of Santiago de Compostela, Efficacy of the Vacucis Candida® Autovaccine.

# **ANEXOS**

### Lista de Figuras Anexo

Figura Anexo 1. Cuestionario XI (Xerostomia Inventory).....	10
Figura Anexo 2. Cuestionario OHIP (Oral Health Impact Profile). ....	11
Figura Anexo 3. Hoja de información al paciente y CI (Consentimiento informado). ....	12
Figura Anexo 4. Dictamen del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Galicia (CEIm- G). ....	18

### Lista de Tablas Anexo

Tabla Anexo 1. Recuento total de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de <i>Cándida spp.</i> en cultivo. ....	2
Tabla Anexo 2. Recuento total de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de <i>Cándida spp.</i> en cultivo por sexo.....	3
Tabla Anexo 3. Recuento total de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de <i>Cándida spp.</i> en cultivo por tipo de candidiasis .....	5
Tabla Anexo 4. Datos medios descriptivos: Test ANOVA.....	6
Tabla Anexo 5. Datos medios descriptivos EVA-T0-Tipo de candidiasis: Test ANOVA .....	8
Tabla Anexo 6. Datos medios descriptivos XI- Sexo: Test ANOVA .....	8

## A. Recuento total de UFC

Tabla Anexo 1. Recuento total de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de *Cándida spp.* en cultivo.

Recuento total de UFC (%)					
T	Horas	-	+	++	+++
T0	24h	11,1%	77,8%	11,1%	0,0%
	48h	11,1%	22,2%	66,7%	0,0%
	72h	11,1%	11,1%	66,7%	11,1%
T1	24h	44,4%	44,4%	11,1%	0,0%
	48h	22,2%	44,4%	33,3%	0,0%
	72h	22,2%	11,1%	44,4%	22,2%
T2	24 h	55,6%	44,4%	0,0%	0,0%
	48h	33,3%	44,4%	22,2%	0,0%
	72h	22,2%	33,3%	33,3%	11,1%
T3	24h	55,6%	33,3%	11,1%	0,0%
	48h	33,3%	44,4%	22,2%	0,0%
	72h	33,3%	44,4%	11,1%	11,1%
T4	24h	66,7%	22,2%	11,1%	0,0%
	48h	55,6%	33,3%	11,1%	0,0%
	72h	44,4%	44,4%	11,1%	0,0%
T5	24h	77,8%	22,2%	0,0%	0,0%
	48h	55,6%	44,4%	0,0%	0,0%
	72h	55,6%	44,4%	0,0%	0,0%
T6	24h	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	48h	88,9%	11,1%	0,0%	0,0%
	72h	77,8%	22,2%	0,0%	0,0%

Recuento total de UFC (%)					
T	Horas	-	+	++	+++
T7	24h	77,8%	11,1%	11,1%	0,0%
	48h	77,8%	0,0%	22,2%	0,0%
	72h	77,8%	0,0%	11,1%	11,1%

Tabla Anexo 2. Recuento total de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de *Cándida spp.* en cultivo por sexo.

Recuento total de UFC- Sexo (%)						
T	Sexo	Horas	-	+	++	+++
T0	Hombre	24h	25,0%	75,0%	0,0%	0,0%
		48h	25,0%	0,0%	75,0%	0,0%
		72h	25,0%	0,0%	50,0%	25,0%
	Mujer	24h	0,0%	80,0%	20,0%	0,0%
		48h	0,0%	40,0%	60,0%	0,0%
		72h	0,0%	20,0%	80,0%	0,0%
T1	Hombre	24h	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%
		48h	50,0%	25,0%	25,0%	0,0%
		72h	50,0%	0,0%	25,0%	25,0%
	Mujer	24h	20,0%	60,0%	20,0%	0,0%
		48h	0,0%	60,0%	40,0%	0,0%
		72h	0,0%	20,0%	60,0%	20,0%
T2	Hombre	24h	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%
		48h	75,0%	0,0%	25,0%	0,0%
		72h	50,0%	25,0%	0,0%	25,0%
	Mujer	24h	40,0%	60,0%	0,0%	0,0%

Recuento total de UFC- Sexo (%)						
T	Sexo	Horas	-	+	++	+++
		48h	0,0%	80,0%	20,0%	0,0%
		72h	0,0%	40,0%	60,0%	0,0%
T3	Hombre	24h	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%
		48h	75,0%	0,0%	25,0%	0,0%
		72h	75,0%	0,0%	0,0%	25,0%
	Mujer	24h	40,0%	40,0%	20,0%	0,0%
		48h	0,0%	80,0%	20,0%	0,0%
		72h	0,0%	80,0%	20,0%	0,0%
T4	Hombre	24h	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
		48h	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
		72h	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Mujer	24h	40,0%	40,0%	20,0%	0,0%
		48h	20,0%	60,0%	20,0%	0,0%
		72h	0,0%	80,0%	20,0%	0,0%
T5	Hombre	24h	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%
		48h	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%
		72h	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%
	Mujer	24h	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%
		48h	40,0%	60,0%	0,0%	0,0%
		72h	40,0%	60,0%	0,0%	0,0%
T6	Hombre	24h	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
		48h	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
		72h	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Recuento total de UFC- Sexo (%)						
T	Sexo	Horas	-	+	++	+++
	Mujer	24h	100,0%	0,00%	0,0%	0,0%
		48h	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%
		72h	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%
T7	Hombre	24h	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%
		48h	75,0%	0,0%	25,0%	0,0%
		72h	75,0%	0,0%	25,0%	0,0%
	Mujer	24h	80,0%	0,0%	20,0%	0,0%
		48h	80,0%	0,0%	20,0%	0,0%
		72h	80,0%	0,0%	0,0%	20,0%

Tabla Anexo 3. Recuento total de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de *Cándida spp.* en cultivo por tipo de candidiasis.

Recuento total de UFC- Tipo de candidiasis (%)			
	Eritematosa	Pseudomembranosa	Hiperplásica
-	17,0%	0,0%	0,0%
+	0,0%	0,0%	100%
++	83,0%	50%	0,0%
+++	0,0%	50%	0,0%

Tabla Anexo 4. Datos medios descriptivos: Test ANOVA

Datos descriptivos: ANOVA								
Test	N	Media	DE	EE	95% del IC para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
EVA_T0	9	7,78	1,302	0,434	6,78	8,78	5	9
OHIP_T0	9	46,44	7,667	2,556	40,55	52,34	35	54
EVA_T0	9	36,00	9,566	3,189	28,65	43,35	23	48
TSGI_T0	9	26,11	13,090	4,363	16,05	36,17	0	48
TSGII_T0	9	35,44	15,868	5,289	23,25	47,64	0	52
EVA_T1	9	6,78	1,787	0,596	5,40	8,15	4	9
OHIP_T1	9	44,78	8,393	2,798	38,33	51,23	34	53
XI_T1	9	35,22	9,444	3,148	27,96	42,48	22	47
TSGI_T1	9	24,11	14,819	4,940	12,72	35,50	0	46
TSGII_T1	9	32,00	17,656	5,885	18,43	45,57	0	53
EVA_T2	9	6,00	2,398	0,799	4,16	7,84	2	9
OHIP_T2	9	45,00	7,681	2,560	39,10	50,90	34	53
XI_T2	9	34,33	8,803	2,934	27,57	41,10	22	47
TSGI_T2	9	23,22	13,764	4,588	12,64	33,80	0	47
TSGII_T2	9	33,00	16,904	5,635	20,01	45,99	0	56
EVA_T3	9	5,33	2,915	0,972	3,09	7,57	0	9
OHIP_T3	9	41,89	9,519	3,173	34,57	49,21	27	53
XI_T3	9	34,33	8,675	2,892	27,67	41,00	23	46
TSGI_T3	9	25,78	12,428	4,143	16,23	35,33	0	45
TSGII_T3	9	35,33	15,724	5,241	23,25	47,42	0	54

Datos descriptivos: ANOVA								
Test	N	Media	DE	EE	95% del IC para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
EVA_T4	9	4,78	2,991	0,997	2,48	7,08	0	9
OHIP_T4	9	42,11	7,769	2,590	36,14	48,08	32	53
XI_T4	9	32,78	6,667	2,222	27,65	37,90	23	40
TSGI_T4	9	25,67	13,200	4,400	15,52	35,81	0	46
TSGII_T4	9	44,11	32,540	10,847	19,10	69,12	0	120
EVA_T5	9	3,78	2,949	0,983	1,51	6,04	0	9
OHIP_T5	9	40,00	7,399	2,466	34,31	45,69	30	52
XI_T5	9	32,44	6,654	2,218	27,33	37,56	23	41
TSGI_T5	9	25,78	15,425	5,142	13,92	37,63	0	46
TSGII_T5	9	34,22	18,740	6,247	19,82	48,63	0	56
EVA_T6	9	3,00	3,500	1,167	0,31	5,69	0	9
OHIP_T6	9	38,11	9,089	3,030	31,12	45,10	20	52
XI_T6	9	32,33	8,646	2,882	25,69	38,98	20	47
TSGI_T6	9	26,89	15,608	5,203	14,89	38,89	0	47
TSGII_T6	9	35,67	18,628	6,209	21,35	49,99	0	57
EVA_T7	9	2,56	3,283	1,094	0,03	5,08	0	9
OHIP_T7	9	36,89	9,649	3,216	29,47	44,31	18	52
XI_T7	9	31,56	8,048	2,683	25,37	37,74	20	45
TSGI_T7	9	27,89	15,807	5,269	15,74	40,04	0	47
TSGII_T7	9	36,89	18,858	6,286	22,39	51,38	0	59

Tabla Anexo 5. Datos medios descriptivos EVA-T0-Tipo de candidiasis: Test ANOVA

Datos descriptivos EVA-T0-Tipo de candidiasis: ANOVA									
Test	Tipo	N	Media	DE	EE	95% del IC para la media		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
EVA_T0	Dorso lingual	1	5,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5	5
	Paladar duro + dorso lingual	6	8,17	0,753	0,307	7,38	8,96	7	9
	Orofaringe	1	7,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7	7
	Retrocomisural	1	9,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9	9

Tabla Anexo 6. Datos medios descriptivos XI- Sexo: Test ANOVA

Datos descriptivos Xi-Sexo: ANOVA									
Test	Tipo	N	Media	DE	EE	95% del IC para la media		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
XI_T0	Hombre	4	27,50	7,047	3,524	16,29	38,71	23	38
	Mujer	5	42,80	3,962	1,772	37,88	47,72	39	48
	Total	9	36,00	9,566	3,189	28,65	43,35	23	48
XI_T1	Hombre	4	26,50	5,802	2,901	17,27	35,73	22	35
	Mujer	5	42,20	4,025	1,800	37,20	47,20	38	47
	Total	9	35,22	9,444	3,148	27,96	42,48	22	47
XI_T2	Hombre	4	26,50	5,802	2,901	17,27	35,73	22	35

<b>Datos descriptivos Xi-Sexo: ANOVA</b>									
Test	Tipo	N	Media	DE	EE	95% del IC para la media		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
	Mujer	5	40,60	4,393	1,965	35,15	46,05	36	47
	Total	9	34,33	8,803	2,934	27,57	41,10	22	47
XI_T3	Hombre	4	26,50	5,066	2,533	18,44	34,56	23	34
	Mujer	5	40,60	4,561	2,040	34,94	46,26	36	46
	Total	9	34,33	8,675	2,892	27,67	41,00	23	46
XI_T4	Hombre	4	26,25	3,403	1,702	20,83	31,67	23	31
	Mujer	5	38,00	1,871	0,837	35,68	40,32	35	40
	Total	9	32,78	6,667	2,222	27,65	37,90	23	40
XI_T5	Hombre	4	26,75	4,787	2,394	19,13	34,37	23	33
	Mujer	5	37,00	3,606	1,612	32,52	41,48	32	41
	Total	9	32,44	6,654	2,218	27,33	37,56	23	41
XI_T6	Hombre	4	25,00	4,397	2,198	18,00	32,00	20	30
	Mujer	5	38,20	6,181	2,764	30,53	45,87	30	47
	Total	9	32,33	8,646	2,882	25,69	38,98	20	47
XI_T7	Hombre	4	24,50	3,697	1,848	18,62	30,38	20	28
	Mujer	5	37,20	5,450	2,437	30,43	43,97	30	45
	Total	9	31,56	8,048	2,683	25,37	37,74	20	45

## B. Tests

Figura Anexo 1. Cuestionario XI (Xerostomia Inventory).

FECHA:

NOMBRE Y APELLIDOS:

EDAD:

TRATAMIENTO:

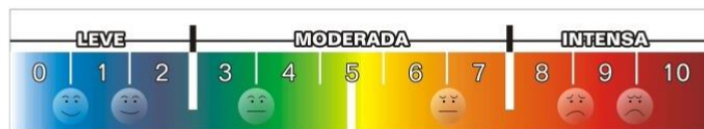
Con qué frecuencia en el último mes...	Nunca	Casi nunca	Ocasionalmente	A veces	Muy Frecuentemente
Mi boca se siente seca	1	2	3	4	5
Tengo dificultades para comer alimentos secos	1	2	3	4	5
Me despierto en la noche a beber agua u otros líquidos	1	2	3	4	5
Mi boca se siente seca cuando mastico algún alimento	1	2	3	4	5
Necesito beber líquidos cuando estoy tragando alimentos	1	2	3	4	5
Tengo dificultades para tragar algunos alimentos	1	2	3	4	5
La piel de mi cara se siente seca	1	2	3	4	5
Necesito usar dulces para aliviar una sensación de boca seca	1	2	3	4	5
Mis ojos se sienten secos	1	2	3	4	5
Mis labios se sienten secos	1	2	3	4	5
Siento seco dentro de mi nariz	1	2	3	4	5

Figura Anexo 2. Cuestionario OHIP (Oral Health Impact Profile).

**FECHA:**  
**NOMBRE:** **APELLIDOS:**

PREGUNTAS	NUNCA 1	CASI NUNCA 2	OCASIONALMENTE 3	BASTANTE A MENUDO 4	MUY A MENUDO 5
<b>P1.</b> ¿Has tenido dificultad para pronunciar palabras por problemas con su boca?					
<b>P2.</b> ¿Has sentido que el sabor de tus alimentos empeora por problemas con su boca?					
<b>P3.</b> ¿Has tenido molestias doloras en tu boca?					
<b>P4.</b> ¿Has encontrado incomodo comer algún alimento por problemas su boca?					
<b>P5.</b> ¿Has estado preocupado por problemas con su boca?					
<b>P6.</b> ¿Has estado estresado por problemas con su boca?					
<b>P7.</b> ¿Has tenido una dieta insatisfactoria por problemas con su boca?					
<b>P8.</b> ¿Has tenido que interrumpir comidas por problemas con tus prótesis?					
<b>P9.</b> ¿Has encontrado dificultad para descansar por problemas con su boca?					
<b>P10.</b> ¿Has estado un poco avergonzado por problemas con su boca?					
<b>P11.</b> ¿Has estado un poco irritable con otra gente por problemas con su boca?					
<b>P12.</b> ¿Has tenido dificultad para realizar tus actividades diarias por problemas con su boca?					
<b>P13.</b> ¿Has sentido que la vida en general fue menos satisfactoria por problemas con su boca?					
<b>P14.</b> ¿Has sido totalmente incapaz de realizar tus actividades diarias por problemas con su boca?					

**SEÑALE EL NIVEL DE DOLOR QUE SIENTE:**



## C. Consentimiento informado

Figura Anexo 3. Hoja de información al paciente y CI (Consentimiento informado).

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Eficacia de la autovacuna Vacucis Candida® en el manejo de la candidiasis oral crónica. Ensayo clínico randomizado aleatorizado a triple ciego.

**PROMOTOR DEL ESTUDIO:**

**Investigador Principal:** Mario Pérez-Sayáns García

**Co-Investigador Principal:** Pilar Gándara Vila

**Centro:** Universidad de Santiago de Compostela

**Teléfono:** 881812357

**Introducción:**

Le invitamos a participar en una investigación sobre si el uso de una autovacuna de cándidas reduce o elimina los síntomas de la candidiasis oral. El estudio ha sido aceptado por el Comité de Ética de la Investigación de Medicamentos de Galicia y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y el Reglamento Europeo 536/2014 de 16 de abril, por los que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le pudieran surgir.

Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

**Participación voluntaria:**

Le invitamos a participar en este estudio porque usted fue tratado con radioterapia en la zona de cabeza y cuello y presenta una candidiasis oral.

(HIP/CI) Ensayo clínico: Eficacia de la autovacuna Vacucis Candida® en el manejo de la candidiasis oral crónica

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere su relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

**Objetivo del estudio:**

En otras infecciones por Candida la autovacuna ha resultado eficaz en reducir o eliminar los síntomas, por ello se quiere evaluar si la Autovacuna Vacucis Candida® resulta eficaz en la reducción o eliminación de los síntomas en la candidiasis oral.

**Descripción del estudio:**

El número total de pacientes que se prevé incluir es de 46.

El medicamento a administrar es la autovacuna Vacucis Candida®, existiendo dos grupos de tratamiento, uno recibirá la autovacuna y el otro placebo. El placebo consiste en un spray de la misma composición que la autovacuna pero sin el principio activo, es decir timerosal, metilcelulosa, cloruro sódico y esencia de naranja.

El procedimiento de asignación a un grupo u otro se realizará al azar y ni el médico, ni el paciente, ni el evaluador sabrán cuál es el tratamiento que va a recibir.

**Actividades del estudio:**

A todos los participantes se les realizará una toma de muestra para el diseño de la autovacuna, una vez preparada ésta por el fabricante se le entregará a cada paciente (a unos la autovacuna completa y a otros la autovacuna placebo según la asignación al azar comentada antes)

La periodicidad de las visitas será de 7 semanas en las que se le realizará las siguientes pruebas cuestionarios, cultivos y pruebas clínicas

**Riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio:**

(HIP/CI) Ensayo clínico: Eficacia de la autovacuna Vacucis Candida® en el manejo de la candidiasis oral crónica

La autovacuna Vacucis Candida® está comercializada, ha demostrado eficacia en otros tipos de candidiasis reduciendo o eliminando episodios de candidiasis después de su uso.

Es bien tolerada y la aparición de efectos secundarios es muy rara, cuando aparecen son debidos fundamentalmente a alergias a alguno de sus componentes. En el caso de que aparezcan efectos adversos conocidos, o no previstos, los cuales no son esperables, los pacientes serán retirados del estudio y tratados según la práctica clínica habitual.

Todos los pacientes podrán recurrir a medicación de rescate si la sintomatología se viese aumentada durante el período de seguimiento, siempre bajo prescripción del facultativo.

El participante de cumplir con las visitas y actividades previstas en el estudio, además deberá comunicar cualquier evento adverso que le suceda o cambios en medicación.

#### **Posibles beneficios:**

Los beneficios esperados consisten en la disminución o desaparición de los síntomas de la candidiasis oral, aunque es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

#### **Contacto en caso de dudas:**

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información póngase en contacto con [mario.perez@usc.es](mailto:mario.perez@usc.es)

En caso de urgencia o emergencia dirijase a su Centro habitual.

Si necesita atención médica por un equipo distinto al que le ha ofrecido participar en el estudio, debe informar de su participación en este ensayo y facilitar toda la información posible relativa al estudio.

#### **Tratamientos alternativos**

Para la candidiasis oral actualmente pueden usarse, siempre bajo prescripción facultativa, nistatina solución acuosa en enjuague o fluconazol oral.

**Gastos y compensación económica**

Usted no tendrá que pagar por la autovacuna ni por las pruebas específicas del estudio.

No está previsto ningún tipo de compensación económica por participar en el estudio.

**Protección de datos personales**

Tanto el promotor como el Centro, se asegurarán de que se cumplan los principios contemplados en la normativa de protección de datos, tanto nacional como europea.

**¿Para qué se usarán mis datos?**

Los datos recogidos en el estudio serán tratados conforme a la legislación vigente y se realizarán los análisis estadísticos pertinentes para poder extraer conclusiones sobre la eficacia, seguridad y proceder posteriormente a la publicación de la investigación en revistas científicas o utilizarlos con fines educativos.

**Obtención y utilización de muestras biológicas**

Se obtendrá una muestra biológica para la fabricación de la autovacuna. Las muestras biológicas serán destruidas tras su evaluación.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Título del Estudio:** Eficacia de la autovacuna Vacucis Candida® en el manejo de la candidiasis oral crónica. Ensayo clínico randomizado aleatorizado a triple ciego.

*Nombre y Apellidos:* .....

*Quién ha informado:* .....

He leído la hoja de información al Paciente del estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

-Cuando quiera

-Sin tener que dar explicaciones

-Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio, confirmo que he leído la hoja de información al paciente y estoy conforme con su contenido.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta hoja de información y consentimiento informado.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(Nombre, firma y fecha a rellenar por el participante)

(HIP/CI) Ensayo clínico: Eficacia de la autovacuna Vacucis Candida® en el manejo de la candidiasis oral crónica

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mi salud.

\_\_\_ SI

\_\_\_ NO

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

(Nombre, firma y fecha a rellenar por el participante)

## D. Aprobación del Comité de Ética

Figura Anexo 4. Dictamen del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Galicia (CEIm-G).



2022/190

### DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

#### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó la propuesta del ensayo clínico:

Nº EudraCT: 2022-001210-19

**Título: Eficacia de la autovacuna Vacucis Candida® en el manejo de la candidiasis oral crónica. Ensayo clínico randomizado aleatorizado a triple ciego.**

**Código del promotor: RCT-VCA-22**

**Código de Registro: 2022/190**

**Promotor: Abel García García**

**Versión/fecha del protocolo y Hoja de Información al Paciente: protocolo versión 3 de 29/07/2022**

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera) y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión final sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

1. El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015. Podrán realizarse versiones lingüísticas de los documentos aprobados mencionados, siendo responsabilidad del promotor garantizar al CEIm que se trata de una traducción fiel de los documentos aprobados por el CEIm.
2. Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
3. El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
4. El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.
5. Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de

CEIm de Galicia  
 XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE  
 Complexo Administrativo de San Lázaro  
 15781 Santiago de Compostela  
 T. 881 546425  
 ceic@sergas.gal  
<https://acis.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion>

Documento firmado digitalmente por:  
 Paula López Vázquez (13/07/2022 13:19)  
<https://sede.xunta.gal/cve?cve=SAOC-T4G4-BOAH-OF4O-TMAW-KIR7-N34X-R166-3068-5590-01>





idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** condicionado a la recepción del certificado del seguro (no pudiendo iniciarse el estudio hasta que este considere que se cuenta con el seguro o garantía financiera exigidos en el R.D 1090/201), en la reunión celebrada el día 08/09/22 (acta n.º 331)

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente - Real Decreto 1090/2015 - para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el Comité tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del mismo es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés, se ausentará durante la evaluación.

Firmado digitalmente en Santiago de Compostela

Documento asinado dixitalmente por:  
Paula López Vázquez (13/09/2022 13:29)  
<https://sede.xunta.gal/cve?dive=SAOC-T4G4-BOAH-OF4D-TMAW-ICHR7-N34X-R166-3068-5590-01>



**NOTA:** Se ha de actualizar la hoja de información al participante para informar de que el ensayo cuenta con un seguro (de acuerdo al modelo propuesto por el grupo de trabajo de ensayos clínicos y disponible en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios).

CEIm de Galicia  
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE  
Complexo Administrativo de San Lázaro  
15781 Santiago de Compostela  
T. 881 546425  
ceic@sergas.gal  
<https://acis.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion>



**Anexo I : Composición del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)**

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.  
 Diego Santos García (Vicepresidente). Médico Especialista en Neurología.  
 Paula Mª López Vázquez (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.  
 Martina Lema Oreiro (Vicesecretaria). Farmacéutica de Hospital.  
 Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.  
 Nuria Carballada Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.  
 Juana Mª Cruz del Río. Trabajadora Social.  
 Rafael Álvaro Millán Calenti. Asesor jurídico.  
 Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.  
 José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.  
 José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.  
 Mª José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.  
 Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria  
 Jorge Prado Casal. Licenciado en CC. Físicas. Experto en Protección de Datos.  
 Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.  
 Juan Vázquez Lago. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.  
 Mª Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.  
 Irene Zarra Ferro. Farmacéutica de Hospital

**Anexo II: Centros e investigadores principales participantes en España**

CÓDIGO: RCT-VCA-22 NÚMERO EUDRACT: 2022-001210-19  
 TÍTULO: Eficacia de la autovacuna Vacucis Candida® en el manejo de la candidiasis oral crónica. Ensayo clínico randomizado aleatorizado a triple ciego.  
 PROMOTOR: Abel García García

**FECHA ACTUALIZACIÓN ANEXO II: 08/09/2022**

Centros	Investigadores Principales
Facultad de medicina y odontología, Universidad de Santiago de Compostela; C.H. Universitario de Santiago	Mario Pérez Sayans  Abel García García

Documento assinado digitalmente por:  
 Paula López Vázquez (13/09/2022 13:29)  
<https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SADC-7464-BOAH-OFHO-TMAW-<HR>7-N34X-R166-306S-5590-01>



CEIm de Galicia  
 XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE  
 Complexo Administrativo de San Lázaro  
 15781 Santiago de Compostela  
 T. 881 546425  
 ceic@sergas.gal  
<https://acis.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion>