



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

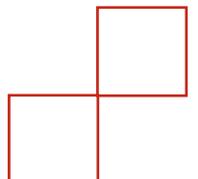
Curso 2022-23

***EFICACIA DE LA TERAPIA CON LÁSER DE BAJA
INTENSIDAD (LLLT) Y TERAPIA FOTODINÁMICA
(PDT) EN EL TRATAMIENTO DE LA
ESTOMATITIS PROTÉSICA: REVISIÓN
SISTEMÁTICA***

Presentado por: Federica Silvestri

Tutor: Ana Candel Tomas

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com



AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a mi tutora, la profesora Dra. Ana Candel Tomas por haberme seguido y ayudado durante la preparación de este trabajo de fin de grado.

Agradezco a la profesora Dra. Amparo Aloy Prosper por haberme aconsejado y por haber respondido a mis dudas con gran amabilidad, así como por haberme transmitido su pasión para la investigación científica.

A mis padres por haberme dado esta posibilidad, en particular a mi madre por haberme apoyado en todos momentos, sobre todos durante este último año. A mis hermanos por estar siempre a mi lado.

A mis amigas Mariapia y Martina, por haber compartido conmigo momentos increíbles durante estos 5 años.

A mi amiga Laura, porque nunca me olvidaré de nuestras “andiamo a ciaccolare”.

A mi amiga Mashal, por haber hecho este año aún más especial.

A mis compañeros de piso Arianna, Matilde e Riccardo, con los que he compartido los momentos más importantes de este último año.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	3
3. PALABRAS CLAVES	5
4. INTRODUCCIÓN	7
4.1 Generalidades	7
4.2 Clasificación de la estomatitis protésica y grado de severidad	8
4.3 Grupo de población afectada	10
4.4 Factores predisponentes	11
4.5 Tratamiento convencional con antifúngicos	13
4.6 Tratamiento con láser de baja intensidad y terapia fotodinámica	16
5. JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS	20
6. OBJETIVOS	23
7. MATERIAL Y MÉTODO	25
7.1 Identificación de la pregunta PICO	25
7.2 Criterios de elegibilidad	25
7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos	26
7.4 Proceso de selección de los estudios	28
7.5 Extracción de datos	28
7.6 Valoración de la calidad	29
7.7 Síntesis de datos	29
8. RESULTADOS	31
8.1 Selección de estudios. Flow chart	31
8.2 Análisis de las características de los estudios revisados	32
8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	33
8.4 Síntesis de resultados	34
9. DISCUSIÓN	41
9.2 Colony forming units (CFU)	41
9.3 Grado clínico de la inflamación	43
9.4 Efectos secundarios	44
9.5 Limitaciones del estudio	45
10. CONCLUSIÓN	47
11. BIBLIOGRAFIA	49
12. ANEXOS	54

1. RESUMEN

Introducción: Debido a la elevada frecuencia con que se manifiesta la estomatitis protésica (EP) asociada a *Cándida* en los pacientes portadores de prótesis y las limitaciones que presenta la terapia con antifúngicos, hace que se haya buscado una alternativa en su tratamiento con el uso de nuevas técnicas, como la terapia fotodinámica (PDT) y el láser de baja intensidad (LLLT). El objetivo fue evaluar la disminución de las unidades formadoras de colonias de *Cándida* (CFU/mL), así como el cambio en el grado clínico de la inflamación de la mucosa entre los diferentes tratamientos y analizar cuáles son los efectos secundarios más frecuentes de los antifúngicos.

Material y método: Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science sobre la comparativa en el tratamiento de la EP realizado con PDT y/o LLLT y tratamiento antifúngico hasta diciembre 2022.

Resultados: De 52 artículos potencialmente elegibles, 7 cumplieron con los criterios de inclusión: 4 estudios sobre PDT y antifúngicos, 2 sobre LLLT y antifúngicos y 1 realizaba una comparativa entre los tres tratamientos. En el grupo tratado con láseres, la media de la disminución de CFU/mL fue de 24.55 CFU/ml, el grado clínico de la inflamación pasó de 51.49% a 89.8% en el Tipo I (clasificación de Newton) y ninguno reportó efectos secundarios. Para el grupo tratado con terapia antifúngica, la media de la disminución de CFU/mL fue de 18.57 CFU/mL, el grado clínico de la inflamación pasó de 46.4% a 86% en el Tipo I y algunos reportaron efectos secundarios como náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

Conclusión: A pesar de las limitaciones, la PDT y LLLT parecen conseguir una mayor eficacia en la disminución de CFU/mL, una disminución de la inflamación más rápida y sin efectos secundarios a largo plazo respecto a la terapia antifúngica convencional.

2. ABSTRACT

Introduction: Due to the high frequency of denture stomatitis (DS) associated with *Candida* in patients wearing prostheses, and the limitations of antifungal therapy, alternative treatments have been sought using new techniques such as photodynamic therapy (PDT) and low-level laser therapy (LLLT). The aim was to evaluate the reduction of *Candida* colony-forming units (CFU/mL), as well as the change in the clinical degree of mucosal inflammation among the different treatments, and analyse the most frequent side effects of antifungals.

Materials and Methods: An electronic search was performed in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases regarding the comparison in the treatment of DS using PDT and/or LLLT versus antifungal treatment until December 2022.

Results: Of 52 potentially eligible articles, 7 complied with the inclusion criteria: 4 studies on PDT and antifungals, 2 on LLLT and antifungals, and 1 that compared all three treatments. In the laser-treated group, the mean reduction in CFU/mL was 24.55 CFU/mL, the clinical inflammation grade decreased from 51.49% to 89.8% in Type I (Newton's classification), and no side effects were reported. For the antifungal therapy group, the mean reduction in CFU/mL was 18.57 CFU/mL, the clinical inflammation grade decreased from 46.4% to 86% in Type I, and some patients reported side effects such as nausea, vomiting, and gastrointestinal discomfort.

Conclusion: Despite the limitations, PDT and LLLT appear to achieve greater efficacy in reducing CFU/mL, a faster reduction in inflammation, and no long-term side effects compared to conventional antifungal therapy.

3. PALABRAS CLAVES

- I. Estomatitis protésica
- II. Estomatitis asociada a Cándida oral
- III. Candidiasis oral
- IV. Laser de baja intensidad
- V. Terapia con luz de baja intensidad
- VI. Terapia con láser
- VII. Láser
- VIII. Terapia fotodinámica
- IX. Fototerapia
- X. Agentes antifúngicos
- XI. Administración tópica
- XII. Éxito clínico
- XIII. Curación
- XIV. Síntomas prodrómicos
- XV. Síntomas
- XVI. Cicatrización de heridas

4. INTRODUCCIÓN

4.1 Generalidades

La estomatitis protésica (EP) es una patología frecuente que afecta a los pacientes portadores de prótesis mucosoportada, tanto completa como parcial(1).

Con respecto al tipo de prótesis, las lesiones en las mucosas se observaron con mayor frecuencia en los portadores de prótesis completas que en los de prótesis parciales (2), con una afectación de uno cada tres portadores de prótesis completa (3,4).

Ambos maxilares se pueden ver afectados, con mayor frecuencia el maxilar y menor frecuencia la mandíbula (5); suele ser mayoritariamente asintomática y se caracteriza por la inflamación y eritema de las zonas de la mucosa oral cubiertas por la prótesis cuya superficie, en los casos más graves, tiene aspecto granuloso (6). Además puede dar lugar a sangrado de las zonas afectadas de la mucosa, sensación de quemazón, halitosis, mal sabor y xerostomía (7). Aunque es verdad que, de los portadores de prótesis con estomatitis protésica, solo unos pocos experimentan dolor, picor y sensación de quemazón (8); en algunos casos se puede asociar a queilitis angular y glositis romboidal media (5).

La estomatitis protésica es una de las alteraciones más frecuentes del paladar duro de la mucosa oral y es el término más empleado clínicamente para describir los cambios patológicos de la mucosa debajo de la prótesis (5,6); se conoce también como: "palatitis protésica crónica", "candidiasis atrófica crónica" y "candidiasis subprotésica" (7).

Tiene una prevalencia que oscila entre el 15 y el 75% en los portadores de prótesis, especialmente en ancianos y pacientes inmunodeprimidos (9,10).

En todo el mundo, la mala salud bucodental de los pacientes de edad avanzada se manifiesta con altos niveles de pérdida de dientes, caries dental, enfermedad periodontal y disminución de la función protectora de la mucosa oral, además de ser acompañados por otros factores como xerostomía, lesiones premalignas y cáncer oral (11).

Los factores que contribuyen a la aparición de la estomatitis protésica son muchos y, entre ellos, encontramos: el uso de prótesis dentales, su mal ajuste, llevarlas durante varias horas y su uso nocturno, tipo de material con que está hecha la base, los traumatismos producidos por la misma prótesis e higiene bucal deficiente (3,12). Igualmente influyen otros factores como la afección del estado sistémico, xerostomía o diabetes (12), el proceso de envejecimiento de la persona, los cambios metabólicos, los factores nutricionales, el uso de medicamentos, los hábitos psicobiológicos, el consumo de alcohol y tabaco (2,11). Además se pueden relacionar otras causas como las infecciones bacterianas y fúngicas (8,12).

Dentro de las infecciones fúngicas, la especie que está más relacionada con la aparición de la estomatitis protésica además de ser la más común, es la infección por *Cándida* spp. (9,12,13). Las especies del género *Cándida*, que constituyen entre el 25 y el 50% de la microbiota de la cavidad oral de los individuos sanos, son una de las principales causas de la formación de biopelículas microbianas en prótesis dentales, y, además, constituyen el 80% de los microorganismos presentes en la mucosa oral de los usuarios de prótesis dentales (14). *C. albicans* fue la especie encontrada con mayor frecuencia (41,5%), seguida de *C. glabrata* (18,4%) y *C. tropicalis* (12,9%). Además, se observaron aislados (10,9%) de *C. dubliniensis*. (11).

El uso prolongado y una mala higiene de la prótesis, permiten a los hongos de la especie *Cándidas* de desarrollar un biofilm microbiano altamente resistente, que se adhiere en la superficie interna de la prótesis (4).

4.2 Clasificación de la estomatitis protésica y grado de severidad

La primera clasificación de la estomatitis protésica origina de los trabajos de Newton en 1962 (10) y se basa en el aspecto clínico de la mucosa inflamada debajo las prótesis maxilares completas en función de su gravedad, que va desde cambios leves a moderados a más graves en los tejidos blandos (5).

La estomatitis protésica se puede clasificar clínicamente en tres grados (3).

- **Grado I:** petequias dispersas por toda o parte de la mucosa palatina en contacto con la dentadura; aspecto puntiforme eritematoso e inflamación difusa de una zona limitada de la mucosa y un tejido por lo demás normal. Posiblemente causado por

un traumatismo. Se observa con mayor frecuencia en pacientes con una higiene bucal razonable y que no se quitan la prótesis durante la noche (5,6).

- **Grado II:** eritema difuso limitado a la zona de apoyo de la prótesis (5).

Tiene una progresión hacia un eritema más difuso que afecta o a una parte o a toda la zona cubierta por la prótesis. Es la presentación más común de la estomatitis protésica asociada a *Cándida* (3,7).

- **Grado III:** inflamación granular e hiperplasia papilar inflamatoria con eritema difuso, limitado a la zona de la prótesis. La hiperplasia papilar es "no neoplásica" con inflamación de grado variable. La mucosa tiene un aspecto nodular y rugoso con una superficie hiperémica que normalmente está presente en toda la zona de la prótesis, sobre todo en las prótesis con cámara de succión; se presenta con mayor frecuencia en la región central del paladar y, en a las zonas de las rugosidades (5,6).

Cuando la afección es de larga duración, normalmente se ve afectado el paladar duro y la cresta alveolar (3,7).

A partir de la clasificación original de Newton se han postulado otras clasificaciones donde la puntuación se realizó en función el tipo de inflamación observada en la mucosa (7) y de la gravedad del eritema; estas clasificaciones han sido propuestas por Budtz-Jørgensen y Bertram en 1970 y por Bergendal e Isacsson en 1983 (10).

En cuanto al aspecto clínico, Bergendal e Isacsson distinguieron entre la inflamación local, el enrojecimiento difuso y la estomatitis de tipo granulosa (13).

- **Tipo 1:** inflamación simple localizada o hiperemia puntiforme (13).
- **Tipo 2:** enrojecimiento difuso que aparece con una mucosa hiperémica difusa, lisa y atrófica que se extiende por toda la zona de la dentadura postiza (13).
- **Tipo 3:** tipo granular o papilar que suele afectar a la parte central del paladar duro y a la cresta alveolar (13).

Inflamación local (simple) para describir manchas rojas que suelen encontrarse alrededor de las pequeñas glándulas salivales menores del paladar; la lesión probablemente asociada a un traumatismo de la prótesis dental (3,15).

El enrojecimiento difuso hace referencia a una mucosa hiperémica difusa, lisa y atrófica que se extiende por toda la zona de la prótesis y se asocia a un mayor crecimiento de hongos (3,4,10).

El tercer tipo de estomatitis se ha descrito como granulosa y se caracteriza por una mucosa hiperémica de aspecto nodular en la parte central del paladar y tanto los traumatismos como la infección por *Cándida* se han relacionado con este tipo de lesión (3–5).

Cuando tenemos mayor porcentaje de grado de la inflamación clínica Tipo I durante los seguimientos, significa que tenemos menor inflamación; es lo que se espera de conseguir después del tratamiento, porque esto significa que el grado de la inflamación está disminuyendo (10).

Las dos clasificaciones se presentan en la tabla 1

Tabla 1: Clasificación de la estomatitis protésica

	Newton, 1962 (aspecto clínico)	Budtz-Jorgensen and Bertram, 1970 (Inflamación observada)
GRADO I TIPO 1	Inflamación localizada	Inflamación localizada simple
GRADO II TIPO 2	Eritema generalizado a la zona cubierta da la prótesis	Inflamación difusa simple
GRADO III TIPO 3	Hiperplasia papilar inflamatoria	Inflamación granular

4.3 Grupo de población afectada

Diferentes estudios epidemiológicos demuestran que la edad tiene una influencia importante en la prevalencia de las enfermedades de la mucosa oral, principalmente porque el número y el porcentaje de población anciana está aumentando rápidamente en muchos países desarrollados así como en los de vías de desarrollo (1).

En diferentes estudios sobre la salud bucodental se ha demostrado que la relación entra la frecuencia de las lesiones de la mucosa oral y factores como la edad, el sexo, el tiempo de uso de la prótesis, el nivel socioeconómico o el nivel de educación son informaciones importantes que ayudarán a marcar la diferencia entre las personas que podrían tener más probabilidad de desarrollar la enfermedad o no desarrollarla (11).

En el estudio conducido por Nyquist G. (16) se ha observado que las mujeres desarrollan más la estomatitis protésica con respecto a los hombres debido a sus cambios hormonales, especialmente parecen desarrollarla con la menopausia o después de ésta (17). A su favor de esta teoría tenemos que la mayoría de las mujeres del estudio de Nyquist G. estuvieron en un grupo de edad en el que es probable que se produzca la menopausia (16,17). Además durante o después la menopausia se produce una atrofia de la mucosa oral, lo que aumenta la probabilidad de desarrollar una reacción inflamatoria y consecuentemente la estomatitis protésica (16).

4.4 Factores predisponentes

A medida que la población envejece, vemos pacientes que desarrollan enfermedades más complejas y que toman múltiples fármacos para su tratamiento (18).

Los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras, fármacos antirreumáticos, corticosteroides orales o fármacos quimioterapéuticos, son especialmente susceptibles a la infección por *Cándida* y pueden desarrollar una infección generalizada si no se tratan (18). A pesar de estos no todas las personas con prótesis dental llegan a padecer la estomatitis protésica, en diferentes estudios se ha demostrado que existen una serie de factores tanto locales como sistémicos que predisponen a su aparición (19,20).

Entre los factores predisponentes locales encontramos que tanto una higiene de la cavidad oral deficiente como de la prótesis dental son factores predisponentes importantes, ya que facilitan tanto la presencia de microorganismos como su colonización de la mucosa bucal además de las superficies de la prótesis (13).

Otros factores predisponentes son la reducción del flujo salival, la rugosidad, los microporos de la superficie acrílica y la mayor permeabilidad de la mucosa que pueden predisponer al desarrollo de estomatitis protésica (13).

Las prótesis que presentan una superficie rugosa facilitan la retención de microorganismos y pueden actuar como reservorio favoreciendo el propio crecimiento de estos microorganismos y de igual manera puede proteger a los microorganismos de las medidas de higiene bucal (7).

El uso continuado de la prótesis dental, especialmente durante la noche, crea un entorno relativamente anaeróbico con pH disminuido que facilita a que la *Cándida*

colonice la biopelícula de la mucosa por debajo de la prótesis (7). Además, se impide la limpieza de las mucosas mediante la función de autoclisis de la saliva y esto proporciona la proliferación de diferentes especies patógenas (19).

Las lesiones de tipo I de Newton se han asociado con: los traumatismos sufridos por los tejidos blandos provocados por prótesis mal ajustadas o inestables y los hábitos parafuncionales (7,19).

Las lesiones de tipo II y III de Newton se han asociado con: una mala higiene de la prótesis porque favorece un mayor crecimiento de microorganismos patógenos presentes en la placa dental (7,19).

Entre los factores predisponentes sistémicos encontramos el tabaquismo, se ha demostrado que los fumadores tienen mayores tasas en cuanto a superficie de mucosa oral cubierta por *Cándida* (13) y mayores probabilidades de ser portadores de *Cándida* oral (12). La razón exacta por la que los fumadores están predispuestos a padecer estomatitis protésica no está clara, pero se cree que los hidrocarburos aromáticos del humo provocan alteraciones epiteliales localizadas (20).

Se ha demostrado que existen otros factores de riesgos sistémicos que predisponen a los portadores de prótesis dental a padecer estomatitis protésica como: deficiencias nutricionales (hierro, folato, vitamina B12), inmunodeficiencias (VIH), uso de antibióticos de amplio espectro, terapias con corticosteroides, fármacos antihipertensivos, terapias hormonales, el uso prolongado de esteroides, xerostomía y radioterapia en la zona de la cabeza y el cuello (21).

Los portadores de prótesis dentales que consumen una elevada tasa de azúcar en su dieta, también presentan un mayor riesgo de desarrollar estomatitis protésica como consecuencia de la estimulación del crecimiento de las especies de *Cándida* por parte de la glucosa e incremento de la adhesión de los hongos presentes en la placa dental (21,22). Tanto el consumo de azúcar como una higiene deficiente de la prótesis dental son factores muy importantes en el desarrollo de la estomatitis protésica (20).

Entre las diferentes enfermedades sistémicas, la que se encontró más frecuentemente en la historia clínica de los pacientes con estomatitis protésica fue la diabetes mellitus, esto se explica debido a que la infección por *Cándida* es más sencilla que se desarrolle durante un mal control glucémico. Un correcto control del nivel

glucémico parece ser un factor importante, dado que un control deficiente provoca una reducción del flujo salival y un aumento del nivel de glucosa salival (21,22). Estos factores facilitan el crecimiento y la colonización de candidas orales.

En cambio no se ha descrito ninguna asociación entre la hipertensión y la estomatitis protésica. Sin embargo, algunos autores han señalado que los niveles elevados de colesterol pueden facilitar la infección (23).

4.5 Tratamiento convencional con antifúngicos

Numerosos estudios a lo largo de muchos años han indicado una asociación entre el hongo *Cándida albicans* y la estomatitis protésica (11).

Se ha demostrado en diferentes ocasiones que el tratamiento de la estomatitis protésica asociada a *Cándida* es complejo debido a su etiología multifactorial. En la actualidad el tratamiento se basa en el control de la placa que se va formando en la superficie de la prótesis dental, la retirada de la misma por la noche, además del uso de antifúngicos (21,22).

Los agentes antifúngicos pueden ser agentes poliénicos (nistatina y anfotericina B), imidazoles (clotrimazol, miconazol y ketoconazol) o triazoles (fluconazol e itraconazol) (24).

Los antifúngicos tópicos, como la nistatina, la anfotericina B, el miconazol y el clotrimazol, suelen aconsejarse como tratamiento de primera elección para los casos no complicados de candidiasis oral.

La nistatina es un macrólido poliénico de membrana activa producido por cepas de *Streptomyces noursei* y se puede encontrar en diferentes presentaciones como: suspensión oral, crema tópica y pastilla oral.

La nistatina no se absorbe en el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral; por lo tanto, su uso tópico se considera la vía de administración a elegir en odontología, ya que la exposición sistémica es mínima (25).

Se han realizado diferentes estudios in vivo para investigar el tratamiento de la candidiasis oral con agentes antifúngicos.

Epstein y col. (26) destacaron la importancia de los agentes antimicóticos tópicos para la prevención y el tratamiento de la candidiasis oral (25). Se demostró que la anfotericina B y Mycostatin® (nistatina 100.000 U.I.) se unen al ergosterol en la

membrana celular de los organismos de *Cándida*, provocando cambios en la permeabilidad, en la salida del contenido celular y en la muerte celular (24).

El tratamiento con Mycostatin® en forma de enjuague bucal, cuatro veces al día durante dos semanas, producía una reducción significativa de *Cándida* en la saliva y una notable mejoría de la enfermedad; sin embargo, los signos y síntomas de la estomatitis protésica reaparecían rápidamente tras la interrupción del tratamiento (25).

Tanto la anfotericina B como la nistatina tienen un sabor desagradable, lo que afecta al cumplimiento terapéutico del paciente, y su uso oral puede provocar a veces efectos secundarios gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea (24).

En el caso específico de la anfotericina B, puede producirse toxicidad renal, de la médula ósea, cardiovascular o neurológica (21,22).

Epstein y col. (26) también mencionaron que la flucitosina, una pirimidina fluorinada, puede ser útil para el tratamiento de infecciones fúngicas diseminadas; el fármaco afecta a la síntesis de proteínas e inhibe la síntesis de ADN de la *Cándida* (24).

El clotrimazol, aunque es el agente más potente, sólo se utiliza por vía tópica, debido a su toxicidad gastrointestinal y neurológica; el econazol sólo existe en forma tópica; el miconazol y el ketoconazol pueden utilizarse tanto por vía tópica como sistémicamente (21,22).

MacFarlane y Samaranayake (27) han destacado que el tratamiento de la estomatitis protésica implica medidas estrictas de higiene de la prótesis dental y el uso de agentes antifúngicos. En particular, se debe disuadir a los pacientes a llevar la prótesis durante la noche y dejarla durante la noche en una solución antiséptica; también se recomienda el tratamiento tópico con anfotericina B (21,22).

Se han llevado a cabo varios estudios para comprobar la eficacia de los materiales dentales, como los acondicionadores de tejidos que contienen antifúngicos, en el tratamiento de las estomatitis protésica (24).

Gruber et al. (28) han demostrado que los acondicionadores de tejidos que contienen undecilenato de zinc (1,5% y 1,0% m/m respectivamente) eliminan el crecimiento de las *Cándidas* (21,22).

Douglas y Walker (29) demostraron el efecto inhibidor de Tempo™ y Coe-Comfort™ (acondicionadores de tejidos) incorporando nistatina (21,22).

Thomas y Nutt (30) demostraron que Visco-gel® (acondicionador de tejido) combinado con nistatina en polvo conseguía inhibir el crecimiento de *Cándida albicans*, *Cándida krusei* y *Cándida tropicalis*. Sin embargo, se observó una falta de inhibición por parte del Visco-gel® solo y de una combinación de Visco-gel®/anfotericina B (24).

Los estudios in vitro demostraron que una combinación de ketoconazol y Visco-gel® utilizado como acondicionador de tejido conseguía eliminar eficazmente la *Cándida* asociada a prótesis dental, y que el efecto se mantenía durante un largo periodo (24).

En otro estudio in vitro se investigó el tratamiento de la estomatitis protésica mediante el uso de cuatro agentes antifúngicos (clorhexidina, clotrimazol, fluconazol y nistatina a concentraciones bajas, medias y altas) incorporados a un acondicionador de tejido Lynal®; produciendo inhibición del crecimiento de *Cándida* en cada concentración, y la nistatina mostró la mayor actividad antifúngica (24). La inhibición por clorhexidina y clotrimazol estaba relacionada con la dosis y las muestras de fluconazol requerían preincubación a 37°C para su activación (22).

Mehentee y Hay (31) demostraron que las concentraciones subinhibitorias de anfotericina B, ketoconazol e itraconazol reducían la adhesión de *Cándida albicans* a la mucosa. El efecto del agente antifúngico dependía de su concentración, de la susceptibilidad de la cepa y de la superficie mucosa (21,22).

Spiechowicz et al. (32) evaluaron la eficacia antifúngica de Mycostatin® y Peridex™ (clorhexidina al 0,12%) en la superficie de discos de resina acrílica pretratados con los respectivos agentes antifúngicos durante 8 h. Se descubrió que la clorhexidina era completamente eficaz para prevenir la adhesión y el crecimiento de *Cándida* en la resina acrílica (21,22).

- **Tratamiento y pautas de utilización de los antifúngicos**

Primero se tienen que enseñar las medidas higiénicas tanto orales como de la prótesis a los pacientes (24). Se le debe insistir en que deben dormir sin la misma, colocándola en una solución de clorhexidina con concentración entre el 0.2 y el 2% o de hipoclorito de sodio entre el 0.5 y 2% (esta última no es compatible con prótesis metálicas) (24,25).

Se indicará tratamiento con antifúngicos cuando el paciente presentará una clínica de dolor o sensación de ardor; se puede pautar también cuando exista riesgo de infección faríngea o sistémica (24).

Casi todos los antifúngicos generalmente producen una remisión completa de los síntomas dentro de 12-14 días (25).

Debemos pautar los antifúngicos sistémicos cuando los cambios en los hábitos de higiene oral no son suficientes por sí solos para solucionar el cuadro clínico, cuando la agresividad de la clínica lo justifique o cuando los antifúngicos tópicos no hayan tenido el resultado deseado (24). Las pautas de los antifúngicos se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Pautas de utilización de los antifúngicos

Pautas de utilización de los antifúngicos		
	Presentación	Dosis
<i>Nistatina</i>	Suspensión oral (100.000 U/ml)	5-15ml/día c/6hrs, enjuagues de 1 minuto.
	Comprimidos (200.000 U/comp)	1-3 como/día disuelto en la boca
<i>Miconazol</i>	Comprimidos 500mg	2 comp/día disuelto en la boca
	Gel oral 2%	1-2 aplicaciones/día
<i>Clotrimazol</i>	Comprimidos 10mg	4-5 comp/día disuelto en la boca
<i>Anfotericina B</i>	Vía endovenosa 5mg/kg/día	
<i>Ketoconazol</i>	Comprimidos 200mg	1 comp/día
<i>Fluconazol</i>	Cápsulas 50mg	1cáp/día
	Capsulas 150mg	Dosis única
<i>Itraconazol</i>	Tabletas 100mg	2/día

(modificado de Ceballos y cols pag.148).

4.6 Tratamiento con láser de baja intensidad y terapia fotodinámica

4.6.1 Terapia con láser de baja intensidad (LLLT)

La terapia con láser de baja intensidad (LLLT) consta en la aplicación de una luz de baja potencia o blanda, con el objetivo de promover la reparación de los tejidos, reducir la inflamación y producir analgesia, mediante biomoléculas que no generan un cambio significativo de la temperatura (33,34).

El LLLT utiliza una longitud de onda dentro del rango terapéutico de 600nm – 1000 nm, con una radiación de 5mW/cm², por un periodo de tiempo corto (de algunos segundos a minutos) y genera un cambio de temperatura en la piel de aproximadamente 1°C (33).

- Mecanismo de acción

La radiación que emite el láser de baja intensidad tiene una acción analgésica, antiinflamatoria, bioestimulante e inhibitoria y facilita el proceso de intercambio iónico (35).

Esta radiación actúa sobre los componentes locales del proceso inflamatorio y tiene acción normalizadora sobre la microcirculación, las alteraciones metabólicas y la proliferación tisular en los tejidos inflamados y edematosos, donde existe mayor concentración de fluidos (33). Conjuntamente con ello se obtiene un efecto analgésico por la inhibición de la transmisión del estímulo doloroso al interferir en el mensaje eléctrico a nivel local y el aumento de los potenciales de acción nervioso en el área tratada (35).

Además provoca la relajación de la capa muscular de los vasos, lo que produce la liberación de monocitos a la zona afectada, aumenta el suministro de sangre y el transporte de oxígeno entre las células, actúa sobre las mitocondrias celulares activando cascadas de señalización intracelular incrementando el metabolismo y produciendo efectos antiinflamatorios en tejidos orales blandos y duros (33,34).

La mayor parte de los efectos de LLLT se explican por la absorción de luz en las mitocondrias que generan energía celular (ATP) a partir de oxígeno y piruvato (33). El mecanismo de analgesia ocurre gracias a la absorción de luz láser por los nociceptores, provocando un efecto inhibitor sobre las fibras del dolor A y C, lo que reduce la velocidad de conducción y el rango de los potenciales de acción, además gracias a una reacción fotobioactiva que estimula la proliferación y diferenciación celular, se elimina la inflamación neurogénica y ocurre un efecto regenerador sobre las neuronas (35).

También estimula la producción de endorfina β , un mediador que reduce el dolor e inhibe la liberación de ácido araquidónico (33).

Se ha usado en el tratamiento de la estomatitis protésica porque reduce las colonias de Cándida y la inflamación del paladar(36). Es un tratamiento seguro y eficaz que permite mejorar la cicatrización, la remodelación tisular, la inflamación y la analgesia en una amplia gama de patologías orales (34).

4.6.2 Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (PDT) constituye un procedimiento terapéutico alternativo para la inactivación de microorganismos patógenos (37,38).

En el uso de la PDT se emplea fuentes de luz roja (630nm-700nm) por la capacidad de las longitudes de onda larga para penetrar efectivamente los tejidos biológicos, siendo preferible el empleo de agentes fotosensibilizadores como: azul de metileno (AM), azul de toluidina (AT) y el verde de malaquita (VM).

Por otra parte, las fuentes de luz azul (380nm-520nm), utiliza como fotosensibilizadores: rosa de bengala (RB), eosina (EOS) y eritrosina (ERI) (37).

- **Mecanismo de acción**

La PDT combina luz visible de longitud de onda adecuada y un colorante no tóxico, conocido como fotosensibilizador (PS), lo que da lugar a la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) que pueden matar las células.

Las ROS son el oxígeno singlete, el anión superóxido (O₂), el radical hidroxilo (OH) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) (38).

Dado que la eficacia de la PDT depende en gran medida de la selección y administración de fotosensibilizador, la obtención de uno clínicamente activo es una necesidad primaria (37).

La fuente de luz de irradiación suele ser un láser o un diodo emisor de luz (LED) (38).

Existen dos mecanismos para la producción de ROS (37):

- **Tipo I:** mediante transferencia de electrones que produce superóxido, peróxido de hidrógeno e hidroxilo (37).
- **Tipo II:** a través de transferencia de energía que produce oxígeno singlete (37).

Al acumularse o al atravesar la membrana citoplasmática, el agente fotosensibilizador provoca daños irreversibles en las bacterias después de la irradiación (37).

La efectividad de la PDT dependerá de la longitud de onda aplicada, la concentración del agente fotosensibilizador, el tiempo de irradiación, la potencia de salida, el modo de irradiación (continuo o pulsado) y la convergencia del haz de luz (38).

Los métodos para evaluar el efecto de la PDT en la inhibición de biopelículas son principalmente la cuantificación de unidades formadoras de colonias (CFU/ml) (37).

5. JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS

JUSTIFICACIÓN

Actualmente se ha reportado un crecimiento acelerado de la población geriátrica, y se estima que en los próximos 10 años habrá un aumento de 236 millones de personas mayores de 65 años y más, a nivel mundial (9,10).

La estomatitis protésica es una de las alteraciones más comunes que afecta a los portadores de prótesis removible, se caracteriza por inflamación y eritema de las áreas de la mucosa oral cubiertas por esta y varía entre un 15% y un 70% de personas afectadas (5).

Los factores etiológicos incluyen escasa higiene, uso continuo y nocturno de la prótesis, acumulación de placa y contaminación por microorganismos de la superficie de la prótesis; las prótesis mal ajustadas pueden aumentar el trauma de la mucosa (9,10).

Todos estos factores parecen aumentar la capacidad de la *Cándida albicans* para colonizar tanto la prótesis como las superficies de la mucosa oral, donde actúa como un patógeno oportunista (11).

El tratamiento convencional de la infección fúngica de la estomatitis protésica consiste en el uso de fármacos antifúngicos tópicos y/o sistémicos que no están exentos de efectos secundarios (25). Además, el uso prolongado puede favorecer el desarrollo de cepas de microorganismos resistentes.

Adicionalmente, para que este tratamiento sea eficaz, necesita que los pacientes sean muy colaboradores y, a veces, debido también a sus edad y a problemas en la habilidad motora, resulta complicado una correcta ejecución de la pautas antifúngicas. Además, el problema principal con este tipo de tratamiento es la duración; muchos pacientes cuando acaban de tener síntomas suspenden el tratamiento aunque sigan existiendo colonias de *Cándida* muchas veces inapreciables a la vista.

En general podemos decir que no existe un tratamiento que sea óptimo, sin embargo, el uso de tratamientos basados en nuevas tecnologías puede proporcionar resultados favorables sin tener efectos secundarios.

Estas nuevas técnicas pueden proporcionar métodos de tratamiento seguros, eficaces, fáciles de usar sin los inconvenientes de los tratamientos antifúngicos tópicos o sistémicos (33).

La terapia con láser de baja intensidad (LLLT) y la terapia fotodinámica (PDT) son técnicas contemporáneas que se han empezado a utilizar para tratar la estomatitis protésica (33,37).

Existen diferentes revisiones sistemáticas sobre el tratamiento de estomatitis protésica, pero, en la mayoría de los casos, se comparan los diferentes antifúngicos entre sí o con técnicas alternativas como el uso de microondas pero no terapia con láser.

Las revisiones sistemáticas que existen sobre el tratamiento de esta inflamación de la mucosa oral mediante terapia con láser, se centran todas en comparar la diferencias que hay antes y después del tratamiento sin hacer una comparación con otras técnicas. Además, cuando comparan la terapia con láser con la terapia convencional, siempre eligen la terapia fotodinámica.

Por lo que hemos dicho anteriormente se creyó justificado realizar una revisión sistemática de la literatura para evaluar estas técnicas (LLLT y PDT) comparándolas con los tratamientos convencionales y, sobre todo porque, hasta la fecha, la mayoría de los artículos se centraban en la terapia fotodinámica así que hemos decidido ampliar esta temática poniendo más hincapié en la terapia con láser de baja intensidad.

A fin de valorar cuál de las dos es más efectiva en la disminución del hongo *Cándida* (CFU/ml) en pacientes que presentan estomatitis protésica.

HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo de nuestro estudio se basa en que, debido al hecho de que este tipo de terapias no requiere colaboración por parte del paciente, los tratamientos con láser de baja intensidad y terapia fotodinámica, obtengan un resultado mejor a largo plazo en cuanto a la inhibición del número de CFU/ml de *Cándida* asociada a la estomatitis protésica con respecto a los tratamiento convencionales.

6. OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Evaluar la disminución de los CFU/ml del hongo *Cándida* presente en los pacientes con estomatitis protésica asociada a candidiasis oral con el tratamiento de laser de baja intensidad (LLLT) y terapia fotodinámica (PDT) respecto al tratamiento antifúngico convencional.

Objetivos secundarios

1. Comparar la disminución de los CFU/ml del hongo *Cándida* entre el grupo de LLLT versus PDT.
2. Evaluar los cambios del grado clínico de la inflamación entre el grupo de LLLT versus PDT y antifúngicos con respecto a la clasificación de Newton.
3. Evaluar los efectos secundarios a largo plazo después el tratamiento con antifúngicos convencionales.

7. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (39).

7.1 Identificación de la pregunta PICO

Se utilizaron la base de datos Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Scopus y Web of Science para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre pacientes que han desarrollado la estomatitis protésica asociada al hongo *Cándida* y que han recibido tratamiento con láser de baja intensidad o terapia fotodinámica versus tratamiento convencional antifúngico, publicados hasta diciembre 2022 para responder a la siguiente pregunta: *¿ En los pacientes con estomatitis protésica asociada a candidiasis oral, el tratamiento mediante laser de baja intensidad (LLLT) o terapia fotodinámica (PDT) obtiene una mayor eficacia en la disminución de los CFU del hongo Cándida respecto al tratamiento convencional con terapia antifúngica ?*

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO.

El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- **P** (población): Pacientes con estomatitis protésica asociada a candidiasis oral
- **I** (intervención): Tratamiento de la estomatitis protésica mediante laser de baja intensidad (LLLT) o terapia fotodinámica (PDT)
- **C** (comparación): Tratamiento convencional con terapia antifúngica
- **O** (resultados):
 - O1: Disminución de los CFU/ml del hongo *Cándida*
 - O2: Cambio clínicos de la inflamación
 - O3: Efectos secundarios de los tratamientos convencionales con antifúngicos

7.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de estudio:** Ensayo clínicos aleatorizados, estudios de cohorte, estudio de casos y controles, investigación clínica; Número de participantes ≥ 5 pacientes; Publicaciones en inglés, español o italiano; Publicados hasta diciembre de 2022.
- **Tipo de pacientes:** Pacientes que presentan estomatitis protésica asociada a candidiasis oral.
- **Tipo de intervención:** Tratamiento de la estomatitis protésica mediante laser de baja intensidad (LLLT) o terapia fotodinámica (PDT), con seguimiento mínimo de 15 días tras el tratamiento.
- **Tipo de control:** Tratamiento domiciliario con antifúngicos convencionales llevado a cabo por los pacientes.
- **Tipo de variables de resultados:** Estudios que proporcionaran datos que están relacionados con los CFU/ml y Cándida. Como variables secundarias: cambios clínicos de la inflamación segundo la clasificación de Newton 1962, efectos secundarios que produce la terapia con antifúngicos convencional a largo plazo.

Los criterios de exclusión fueron: casos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, a propósito de un caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos, estudios en animales, estudios con resultados incompletos. Además, los estudios que no utilizaban el tratamiento con antifúngicos como comparación.

No se impusieron restricciones según el año de publicación. Cuando fue necesario, se estableció contacto con los autores para aclarar la información que faltaba.

7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Se ha llevado a cabo una búsqueda automatizada en tres principales bases de datos (PubMed, Scopus y Web of science) con las siguientes palabras claves: “denture stomatitis”, “denture stomatitides”, “oral candidiasis”, “low-level laser therapy”, “low-level light therapy”, “laser therapy”, “laser”, “photodynamic therapies”, “photochemotherapy”, “antifungal agents”, “topical administration”, “disinfectants”, “clinical success”, “healing”, “prodromal symptoms”, “signs”, “symptoms”, “wound healing”. Las palabras clave fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR Y

NOT, así como los términos controlados ("MeSH" para PubMed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en PubMed fue la siguiente: (("stomatitis, denture"[MeSH Terms] OR "stomatitis, denture"[MeSH Terms] OR "candidiasis, oral"[MeSH Terms]) AND ("low level light therapy"[MeSH Terms] OR "laser therapy"[MeSH Terms] OR "low level light therapy"[MeSH Terms] OR "lasers"[MeSH Terms] OR "photochemotherapy"[MeSH Terms] OR "photochemotherapy"[MeSH Terms]) AND ("antifungal agents"[MeSH Terms] OR "antifungal agents"[MeSH Terms] OR "administration, topical"[MeSH Terms] OR "disinfectants"[MeSH Terms])). Filters: English, Italian, Spanish, Humans.

La búsqueda en SCOPUS fue la siguiente: ((ALL("denture stomatitis") OR ALL("denture stomatitides") OR TITLE-ABS-KEY("oral candidiasis"))) AND ((ALL("low level laser therapy") OR ALL("low level light therapy") OR ALL("laser therapy") OR ALL("photodynamic therapies ") OR ALL("photochemotherapy"))) AND ((ALL("antifungal agents") OR ALL("topical administration") OR ALL("disinfectants"))) AND ((ALL("clinical success") OR ALL(healing) OR ALL("signs and symptoms")))). Filters: English, Italian, Spanish, Humans.

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente: ((TS=("denture stomatitis" (Topic) or "denture stomatitides" (Topic) or "oral candidiasis" (Topic)) AND TS=("low-level laser therapy" (Topic) or "low-level light therapy" (Topic) or "laser therapy" (Topic) or "laser" (Topic) or "photodynamic therapies" (Topic) or "photochemotherapy" (Topic)) AND TS=("antifungal agents" (Topic) or "administration, topical" (Topic) or "disinfectants" (Topic)) Filters: English, Italian, Spanish, Humans.

Con la finalidad de identificar e incluir cualquier estudio elegible que podría haberse perdido en la búsqueda inicial, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios.

Por otro lado, se llevó a cabo una búsqueda manual de los artículos científico de las siguientes revistas odontológicas: *Journal of Dental Research*, *Dental Materials*, *Journal of Prosthodontic Research*, *Journal of Dentistry*, *Journal of evidence-Based Dental*

Practice, Journal of Oral Microbiology, Journal of Prosthodontics Oral Diseases, Journal of Advanced Prosthodontics.

Por último, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente notables para el análisis. Los estudios duplicados fueron eliminados de la revisión.

7.4 Proceso de selección de los estudios

Se realizó un proceso de selección en tres fases. La selección de los estudios fue llevada a cabo por un solo revisor (FS). En la primera fase se filtró por los títulos con el objetivo de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda fase se hizo el cribado por los resúmenes y se seleccionó según el tipo de estudio, el número de pacientes, tipo de intervención y variables de resultado. En la tercera fase se filtró según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

7.5 Extracción de datos

La información fue extraída de los diferentes estudios y se puso en tablas según: autores con el año de publicación, tipo de estudio (investigación clínica, prospectivo, randomizado controlado, series de casos), tipo de laser utilizado (LLLT o PDT), número de pacientes, edad, sexo, tipo de antifúngico, tiempo de aplicación, tiempo de seguimiento, número o porcentaje de CFU/ml antes y después del tratamiento, grado de inflamación de la mucosa (clasificación de Newton 1962), efectos adversos de los antifúngicos (sí, no, y en caso afirmativo cual).

Variable principal

- **Colony Forming Units (CFU):** Unidad formadora de colonias, es un indicador de la cantidad de microorganismos vivos en un líquido. Describe el número de células de un organismo en el medio. Estos pueden ser bacterias u hongos. Es necesario observar por un período de tiempo para medir el UFC, porque una sola bacteria puede convertirse rápidamente en una colonia. Sirve para relacionar los efectos de los diferentes tratamiento sobre la infección por Cándida, midiendo cuantas colonias tenemos antes y después del tratamiento. Esta variable fue

reportada por los estudios con el cálculo del número de colonias individuales por 100ml.

Variables secundaria

- **Grado clínico de la inflamación:** Esta variable se recogió evaluando los cambios clínicos mediante los criterios de la clasificación de la inflamación de Newton del 1962 (tipo I, tipo II, tipo III).
- **Efectos secundarios:** Para la medición de esta variable se recogieron todos los efectos secundarios producidos por el hecho de haber efectuado el tratamiento con antifúngicos tópicos o sistémicos a largo plazo (superiores a 15 días).

7.6 Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (FS) con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios.

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (40); se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas > 6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6.

7.7 Síntesis de datos

Los datos globales de las variables recogidas se presentaron en función del grupo de estudio (terapia con láser de baja intensidad versus terapia fotodinámica). Se realizaron cálculos descriptivos de medias, desviaciones estándar y rangos mínimos y máximos.

Puesto que las muestras de estudio tienen diferentes tamaños se realizó una media ponderada.

8. RESULTADOS

8.1 Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 52 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline – PubMed (n= 11), SCOPUS (n= 33) y la Web of Science (n= 6). Además, se obtuvo 2 estudios adicionales a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 14 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 7 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de exclusión) se presentaron en la Tabla 3.

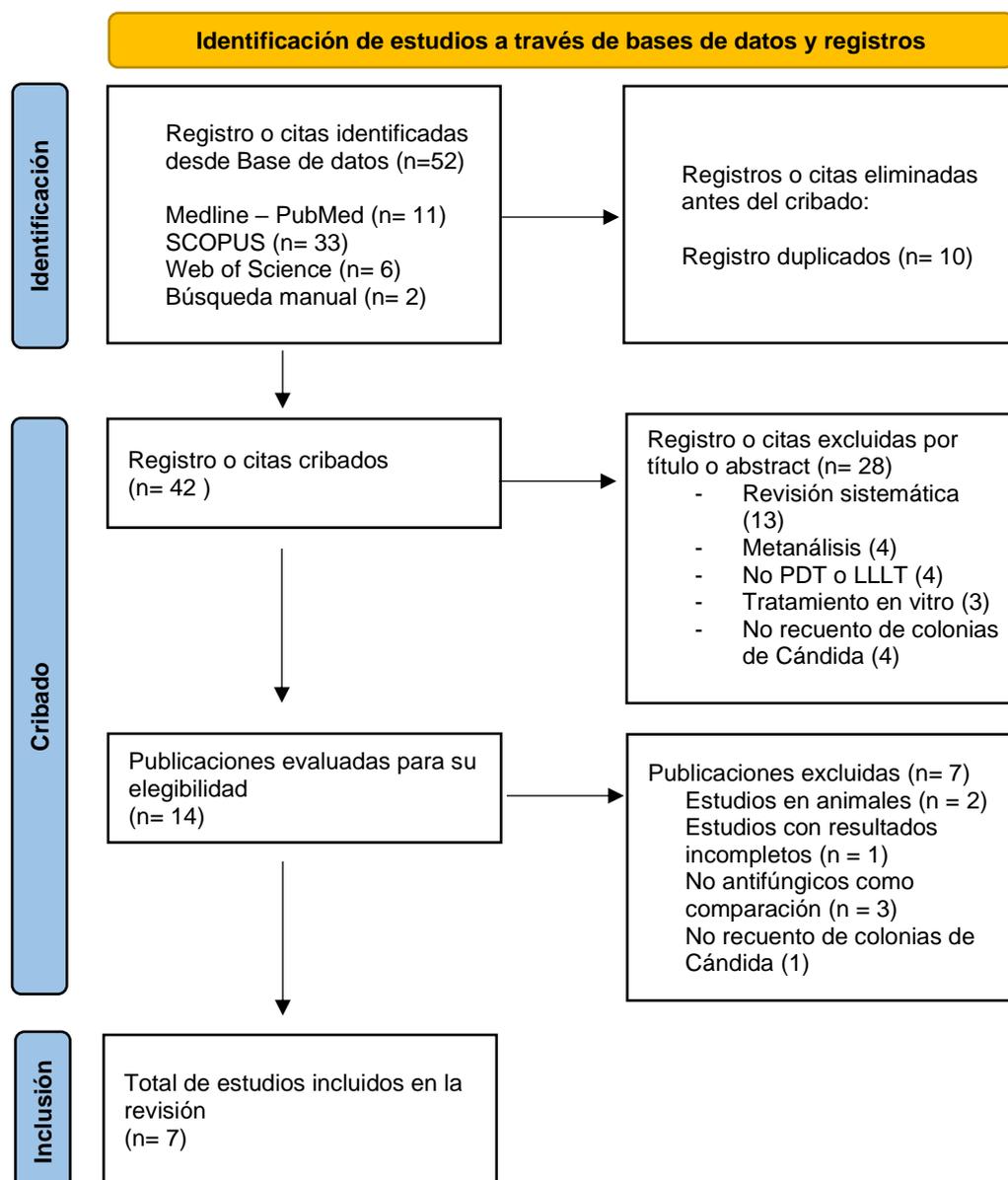


Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 3: Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

Autor. Año	Publicación	Motivo de exclusión
Piksa M. 2023 (41)	Chemical Society Reviews	Estudios en animales
Chanda W. 2017 (42)	Medical Hypotheses	No antifúngicos como comparación
Prazmo E.J. 2016 (43)	Advances in Clinical and Experimental Medicine	Estudios con resultados incompletos
Sobczynski J. 2017 (44)	Nanostructures for Antimicrobial Therapy: Nanostructures in Therapeutic Medicine Series	Estudios en animales
Rençber S. 2016 (45)	International Journal of Nanomedicine	No antifúngicos como comparación
Liu X. 2022 (46)	PLoS Pathogens	No antifúngicos como comparación
Simunovic-Soskic M. y cols. 2010 (47)	Photomedicine and Laser Surgery	No recuento de colonias de Cándida

8.2 Análisis de las características de los estudios revisados

De los 7 artículos incluidos en la presente revisión, 4 artículos describían los efectos del tratamiento de la estomatitis protésica mediante el uso de la terapia fotodinámica y antifúngicos (48–51), 2 mediante solo la utilización de láser de baja intensidad y antifúngicos (52,53) y 1 realizaba una comparativa entre las dos terapias (fotodinámica y láser de baja intensidad) con la terapia antifúngica (miconazol) (54).

5 artículos fueron controlados aleatorizados (48,50–52,54) y 2 fueron estudios prospectivos (49,53). En los estudios randomizados el paciente fue la unidad de asignación al azar.

Se trataron un total de 296 pacientes: 104 pacientes tratados solo con la terapia fotodinámica, 6 solo con láser de baja intensidad, 20 con las dos técnicas y 104 con tratamiento antifúngico convencional.

En todos los estudios se analizaba el tratamiento de la estomatitis protésica con láser de baja potencia o terapia fotodinámica.

De las dos técnicas la más utilizada fue la terapia fotodinámica y el antifúngico más empleado como control fue la nistatina. Solo en 2 estudios se utilizó el miconazol como comparación (49,50).

El tratamiento con láser se llevó a cabo en las clínicas dentales mientras que, los grupos tratados con antifúngicos, tenían que hacer el tratamiento en casa.

Dos estudios tenían un tiempo de seguimiento de 60 días y 30 días, un estudio tenía 15 días de seguimiento y otro 90 días.

8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para los estudios randomizados, un alto riesgo de sesgo fue considerado en los 5 estudios (Tabla 4). Para los estudios observacionales no randomizados, 2 fueron considerados de bajo riesgo de sesgo (Tabla 5). El sesgo de detección (cegamiento del personal, pacientes y evaluadores) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (Fig 2).

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo)	Cegamientos participantes y personal (sesgo de detección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo)	Seguimiento y exclusiones (sesgo)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Alrabiah y cols. 2019 (51)	+	+	-	+	+	+	?
Afroozi B. y cols. 2019 (48)	+	+	-	?	-	+	-
Mima y cols. 2012 (50)	-	?	-	-	+	?	-
Maciel y cols. 2016 (54)	+	+	-	+	-	+	-
Maver-Biscanin y cols. 2004 (52)	+	+	-	+	-	?	-

Tabla 4 Medición del riesgo de sesgo de los estudio randomizados según la guía Cochrane.

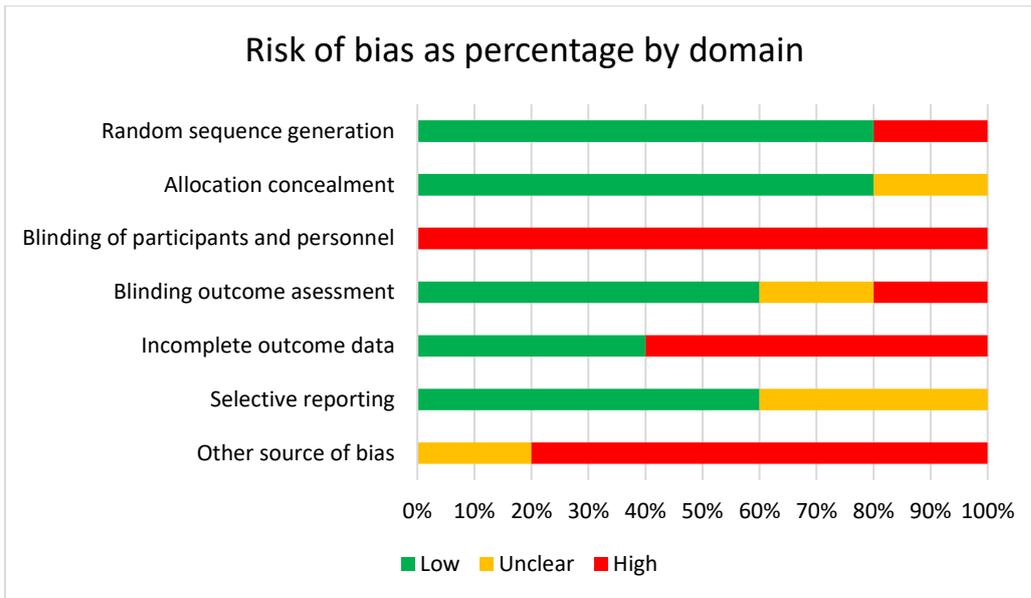


Fig. 2. Representación del riesgo de sesgo

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
de Senna y cols. 2018 (49)	★	★	★	-	★	-	★	★	★	7
Marei y cols. 1997 (53)	★	★	★	-	★	-	★	★	★	7

Tabla 5. Medición del riesgo de sesgo de los estudio observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

8.4 Síntesis de resultados

8.4.1 Colony Forming Units (CFU)

La variación media de las unidades formadoras de colonias de Cándidas en los pacientes tratados con láser fue de 24.55 CFU/mL con una variación de 0.92 CFU/mL (49) a 76.2 CFU/mL (48).

Los pacientes que fueron tratados solo con PDT o LLLT tenían una variación entre el 0.92 CFU/mL (49) y el 1.64 CFU/mL (51).

Los valores más importantes de disminución de las colonias de *Cándida* se encontraron en el estudio de Afroozi y cols. (48) donde, los pacientes, fueron tratados con terapia fotodinámica junto con nistatina, con una variación de CFU/mL de 76.2 CFU/mL.

Los pacientes fueron tratados con un láser a diodo con una longitud de onda de 810nm y como agente activador usaron el verde indocianina.

La variación de CFU/mL más baja, 0.92CFU/mL, se encontró en el estudio de de Senna y cols. (49) donde los pacientes fueron tratados con un láser a diodo con longitud de onda de 660nm y como agente activador azul metileno.

En el estudio de Maver-Biscanin y cols. (52) en los pacientes tratados con láser de baja intensidad, la disminución de las colonias de *Cándidas* fue del 75%, se utilizó un láser de longitud de onda de 685nm.

En el estudio de Maciel C.M. y cols. (54) los pacientes fueron tratados con terapia fotodinámica (longitud de onda 660nm, agente fotosensibilizantes azul metileno 0.01%) junto con láser de baja intensidad (potencia de 100mW), revelando una disminución de la colonias de *Cándida* del 40%.

En los estudios donde los pacientes fueron tratados con antifúngicos (nistatina o miconazol), la variación media de las unidades formadoras de colonias de *Cándida* fue de 18.57 CFU/mL con una variación de 1.19 CFU/mL (49) a 52 CFU/mL (48).

Entre los pacientes tratados solo con antifúngico, el valor más alto fue encontrado en el estudio de Afroozi y cols. (48) con una variación de 52 CFU/mL; el tratamiento fue llevado a cabo con la nistatina en forma de gotas orales (100000 U).

La variación de CFU/mL más baja se encontró en el estudio de de Senna y cols. (49) donde los pacientes fueron tratados con miconazol 2% en forma de gel oral.

En el estudios de Maver-Biscanin y cols. (52), donde los pacientes fueron tratados con miconazol (gel oral), la disminución de las colonia de *Cándida* fue del 69%.

En el estudio de Maciel C.M. y cols. (54), los pacientes fueron tratados con miconazol (gel oral), la disminución de las colonias de *Cándida* fue del 80%.

Los resultados descriptivos sobre la Colony Forming Units (CFU) se muestran en las Tabla 6 y Tabla 7.

Tabla 6. Resultados descriptivos de la Colony Forming Units (CFU) recogidos por los estudios

AUTOR	NUMERO PACIENTES	TRATAMIENTO LASER	ANTES TTO		DESPUES TTO		VARIACIÓN DE CFU/mL	SEGUIMIENTO (DÍAS)
			Mediana	SD	Mediana	SD		
Afrozzi B. y cols. (48)	28	PDT + NISTATINA	78.4	53.6	2.2	2.6	76.2	60
Alrabiah M. y cols. (51)	18	PDT	4.92	2.13	3.28	4.93	1.64	60
Mima E.G. y cols. (50)	20	PDT	3.73	2.95	2.71	3.45	1.02	60
Marei M.K. y cols. (53)	6	LLLT	2.21	0.38	1.73	0.95	1.5	30
de Senna A.M. y cols. (49)	18	PDT	1.94	1.04	1.02	0.71	0.92	30

TOTAL MEDIA PONDERADA TRATAMIENTO CON LÁSER: 24.55

AUTOR	NUMERO PACIENTES	TRATAMIENTO ANTIFUNGICO	ANTES		DESPUES		VARIACIÓN DE CFU/mL	SEGUIMIENTO (DÍAS)
			Mediana	SD	Mediana	SD		
Afrozzi B. y cols. (48)	28	NISTATINA	67.9	40.3	15.9	10.5	52	60
Alrabiah M. y cols. (51)	18	NISTATINA	5.83	3.31	3.16	3.79	2.67	60
Mima E.G. y cols. (50)	20	NISTATINA	4.51	3.52	2.77	3.50	1.74	60
de Senna A.M. y cols. (49)	18	MICONAZOL	1.89	0.83	0.7	0.46	1.19	30

TOTAL MEDIA PONDERADA TRATAMIENTO CON ANTIFÚNGICO: 18.57

Tabla 7. Resultados descriptivos de la Colony Forming Units (CFU) recogidos por los estudios

AUTOR	NUMERO DE PACIENTES	TRATAMIENTO	DISMINUCIÓN CFU/mL
Maver-Biscanin y cols. (52)	70 en total, no especifica cuantos en cada grupo.	LLLT	75%
Maciel C.M. y cols. (54)	20	PDT + LLLT	40%
AUTOR	NUMERO DE PACIENTES	TRATAMIENTO	DISMINUCIÓN CFU/mL
Maver-Biscanin y cols. (52)	70 en total, no especifica cuantos en cada grupo.	MICONAZOL	69%
Maciel C.M. y cols. (54)	20	MICONAZOL	80%

8.4.2 Grado clínico de la inflamación

Cinco estudios informaron sobre el grado clínico de la inflamación de la mucosa cubierta por prótesis (48,49,51,52,54).

En todos los estudios el grado de la inflamación disminuye después del tratamiento, pasando a tener casi ningún porcentaje de inflamación grado tipo III al final del seguimiento.

En los estudios donde se usó el láser como tratamiento (48,49,51,52,54), los pacientes presentaban un grado clínico de la inflamación de 51.49%, 64.8% y 24.2% para el tipo I, tipo II y Tipo III respectivamente.

Después del tratamiento con el láser (48,49,51,52,54), todos han mejorado en cuanto a inflamación de la mucosa, llegando a un grado clínico de la inflamación tipo I en el 89.8% de ellos, un 17% tenían un grado clínico de la inflamación tipo II y ninguno de ellos presentaba una grado clínico tipo III.

Los pacientes que se han tratados con terapia antifúngica convencional (48,49,51,52,54), presentaban un grado clínico de la inflamación de tipo I en un 46.4%, un 75.36% tenía grado clínico tipo II y un 24.13% tenía grado clínico tipo III antes de la aplicación del antifúngico.

Después del tratamiento se ha pasado a tener un grado clínico de la inflamación tipo I en el 87% de los pacientes, grado clínico tipo II en el 20% de los pacientes y solo un 5% de ellos tenía un grado clínico tipo III.

Los resultados descriptivos sobre el grado clínico de la inflamación se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Resultados descriptivos del grado clínico de la inflamación recogidos por los estudios

AUTOR + TRATAM IENTO	CLASIFICACIÓN DE NEWTON						AUTOR + TRATAM IENTO	CLASIFICACIÓN DE NEWTON					
	TIPO I		TIPO II		TIPO III			TIPO I		TIPO II		TIPO III	
	T0	T2	T0	T2	T0	T2		T0	T2	T0	T2	T0	T2
Afroozi B. y cols.(48) PDT	53.6 %	100 %	35.7 %	0	10.7 %	0	Afroozi B. y cols. (48) NIS	46. 4%	10 0%	46.6 %	0	7.1 %	0
Alrabiah M. y cols. (51) PDT	0	100 %	100 %	0	0	0	Alrabiah M. y cols. (51) NIS	0	10 0%	100 %	0	0	0
Maciel C.M. y cols. (54) PDT+LLL T	49.3 7%	80 %	50.6 3%	20 %	0	0	Maciel C.M. y cols. (54) MIC	0	80 %	100 %	20 %	0	0
Maver- Biscanin y cols. (52) LLLT	0	75 %	76% %	25 %	24%	0	Maver- Biscanin y cols. (52) MIC	0	69 %	73% %	26 %	27% %	5 %
de Senna A.M. y cols. (49) PDT	0	94 %	62% %	6 %	38%	0	de Senna A.M. y cols. (49) MIC	0	86 %	57.2 %	14 %	38.3 %	0
MEDIA	51.4 9%	89. 8%	64.8 6%	17 %	24.2 3%	0 %	MEDIA	46. 4%	87 %	75.3 6%	20 %	24.1 3%	5 %

8.4.3 Efectos secundarios

Cinco estudios (48–51,54) referían si los pacientes durante el tratamiento habían tenido efectos secundarios debido al uso de los antifúngicos.

Tres estudios (48,50,51), que habían utilizado la nistatina como antifúngico, presentaban efectos secundarios como náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

En los estudios donde se había utilizado el miconazol como antifúngico (49,54) los pacientes no presentaron síntomas.

Los resultados descriptivos sobre los efectos secundarios se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados descriptivos de los efectos secundarios recogidos por los estudios

AUTOR	ANTIFÚNGICO	EFFECTOS SECUNDARIOS
Afroozi B. y cols. (48)	NISTATINA	SI Náusea
Alrabiah M. y cols. (51)	NISTATINA	SI Vomito
Mima E.G. y cols. (50)	NISTATINA	SI Molestia gastrointestinales
Maciel C.M. y cols. (54)	MICONAZOL	NO
de Senna A.M. y cols. (49)	MICONAZOL	NO

En el apartado de Anexos se puede consultar las tablas completas correspondientes a las variables de estudio analizadas: Tabla 10 resultados descriptivos de unidades formadoras de colonias, grado de la inflamación y efectos adversos; Tabla 11 numero/porcentaje de variación de CFU/mL y variación del grado de la inflamación; Tabla 12 variación grado de la inflamación clínica en cada follow-up.

9. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados del tratamiento de la estomatitis protésica asociada a *Cándida* oral mediante láser de baja intensidad (LLLT) y terapia fotodinámica (PDT) en comparación con tratamiento antifúngico convencional. El objetivo de esta revisión fue evaluar estos tres tipos de tratamientos respecto a la disminución de unidades formadoras de colonias de *Cándida*; y de forma secundaria estudiar cuál de los tratamientos con láser es más efectivo, así como los cambios del grado clínico de la inflamación y los efectos secundarios producidos por la terapia con antifúngicos convencionales.

9.2 Colony forming units (CFU)

Los resultados de esta revisión sistemática, basada en 7 investigaciones científicas (5 artículos y 2 estudios), revelaron una disminución de las unidades formadoras de colonias de *Cándida* mayor en el tratamiento realizado mediante terapia fotodinámica o con láser de baja intensidad (variación de la disminución de CFU/mL 24.55).

En el estudio de Maver-Biscanin y cols. (52), aunque no reportan el número concreto de las disminuciones de CFU/mL en los diferentes seguimientos, aportan el porcentaje de disminución de las unidades formadoras de colonias de *Cándida* al final del tratamientos, con un valor de disminución de CFU/mL del 75%, frente a la disminución del 69% en el tratamiento con miconazol.

En todos los pacientes tratados tanto con terapia fotodinámica como con láser de baja intensidad, el porcentaje de CFU/mL de *Cándida* al final del tratamiento resulta ser de valores no apreciables.

Entre las diferentes longitudes de ondas utilizadas por la terapia fotodinámica con láseres a diodo, la más efectiva es la de 660nm y el activador más empleado fue el azul metileno; mientras que por los láseres de baja intensidad, la longitud de onda más efectiva es la de 904nm.

En los pacientes tratados con láser a diodo con una longitud de onda de 455nm no se encontraron diferencias significativas respecto al tratamiento con antifúngico convencionales.

La disminución de CFU/mL en los pacientes tratados con antifúngico convencional aunque presenta resultados positivos con una variación de 18.57 CFU/mL, no se puede considerar satisfactorio como la disminución obtenida en los tratados con láseres.

La variación de CFU/mL más alta se ha obtenido en los pacientes tratados con terapia fotodinámica junto con nistatina (48).

Estos resultados concuerdan con lo reportado en otras revisiones sistemáticas (36,47,55). Davoudi y cols. (36) reportaron un éxito del 80% en la reducción de CFU/mL en los pacientes tratados con láser a diodo de longitud de onda de 660nm y ninguna diferencia significativa entre los pacientes tratados con láser a diodo con longitud de onda de 455nm y terapia antifúngica. Por otro lado, Javed y cols. (55) reportaron un éxito de casi del 90% en la reducción de CFU/mL en los pacientes tratados con láser a diodo tanto a longitud de onda de 660nm como a 455nm.

Simunovic-Soskic y cols. (47) reportaron un éxito del 89% en la reducción de CFU/mL en los pacientes tratados con láser de baja intensidad a longitud de onda de 830nm.

Estos resultados podrían atribuirse a que el tratamiento tanto fotodinámico como el de baja intensidad no están condicionados por los pacientes, los datos se recogen en la clínica después de cada aplicación y son fiables al 100%. Los datos recogidos del tratamiento con antifúngicos convencionales se pueden haber visto afectados por el incumplimiento de los pacientes dado que el tratamiento se hacía en casa.

Cuando se hace el tratamiento tanto con el láser a diodo como con el láser de baja intensidad, se ven afectadas las unidades formadoras de colonias de *Cándida* no solo de la mucosa del paladar, sino de la lengua que, también hace de reservorio de los hongos (50) y, esto, de igual manera, puede explicar porque estos tratamientos tienen más efectividad.

En la revisión sistemática de Javed y cols. (55) el hecho de que no exista diferencia significativa entre las dos longitudes de onda del láser a diodo (455nm – 660nm) puede depender de que el tiempo de aplicación fue mayor en el a longitud de onda a 455nm (21 días para longitud de onda 455nm – 15 días para longitud de onda 660nm).

Los resultados obtenidos por Afroozi y cols. (48) podrían atribuirse a que, la aplicación del antifúngico antes de la aplicación del láser a diodo, pueda prolongar el efectos del mismo.

En los estudios analizados para esta revisión sistemática el único que reporta resultados diferentes, ósea, que el tratamiento con miconazol es más efectivo de la terapia con láseres (PDT + LLLT) es el estudio de Maciel C.M. y cols. (54), donde reportan que la disminución de CFU/mL es del 80% en tratamiento con antifúngico, frente a la disminución del 40% en el tratamiento con láseres.

Estos resultados podrían explicarse con el hecho de que la estomatitis protésica es una enfermedad multifactorial y, el tratamiento, debe tener en cuenta de todos los factores del huésped que podrían predisponer a la infección por *Cándida*. Además, las diferencias en los resultados podrían estar asociadas al protocolo del estudio, en cuanto, el agente fotosensibilizador, sólo se aplicó una vez y se emplearon unas pocas sesiones con el láser de baja intensidad a diferencias de los otros estudios, donde la aplicación del láser se realizó más veces al día, durante más días (50).

9.3 Grado clínico de la inflamación

Uno de los principales problemas asociados a la estomatitis protésica es la relación entre esta y la inflamación de la mucosa por debajo de la prótesis, sobre todo en el maxilar superior (13).

Los resultados de la presente revisión sistemática revelaron que, tanto los pacientes tratados con terapia fotodinámica o láser de baja intensidad como los tratados con terapia antifúngica convencional, presentan una reducción del grado de la inflamación. La diferencia entre los dos tipos de tratamiento es que, los pacientes tratados con láseres, presentan una reducción de la inflamación y una disminución del eritema más rápido que los tratados con antifúngicos.

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática presentan una mejoría general del grado clínico de la inflamación; los paciente que tenían un grado clínico de la inflamación de tipo III cuando han empezado el tratamiento, durante los seguimiento muestran todos progresos positivos; al día 15 del seguimiento, solo en la muestra tratada con miconazol en el estudios de Maver-Biscanin y cols. (52) se puede apreciar un grado clínico de la inflamación tipo III pero, a pesar de esto, es un porcentaje muy bajo 5%.

Estos resultados concuerdan con lo publicado en otras revisiones sistemáticas (36,56). Davoudi y cols. (36) reportaron una disminución de la inflamación similar entre

los diferentes tratamientos, evidenciando pero, una mayor eficacia del láser de baja intensidad respecto a la terapia fotodinámica (75% PDT, 78% nistatina, 84% LLLT). Basso y cols. (56) reportaron los efectos significativos de la LLLT sobre la migración y proliferación de los fibroblastos gingivales, ayudando en la reducción de la inflamación de la mucosa.

Sin embargo, con respecto a cuanto reportado por Davoudi y cols. (36), algunos estudios, como lo de Mima y cols. (50) confirman los efectos más efectivos de la terapia fotodinámica, sobre todo con respecto a la reducción de la inflamación de la mucosa respecto al uso de agentes antifúngicos como la nistatina.

Estos resultados podrían explicarse porque, el mecanismo de inactivación de los hongos en la terapia fotodinámica o en la terapia con el láser de baja intensidad, es diferente del asociado a los agentes antifúngicos. La PDT produce radicales libres y otras especies reactivas del oxígeno, que provocan daños celulares, lisis de la membrana e inactivación de las proteínas (38). Asimismo, la efectividad de la terapia con láser de baja intensidad podría explicarse con el hecho de que este láser favorece la reparación de los tejidos, reduce la inflamación y ayuda a producir analgesia (33).

9.4 Efectos secundarios

Uno de los problemas principales con el tratamiento antifúngico convencional es la aparición de efectos secundarios a largo plazo (25). El uso del láser o de la terapia fotodinámica son posibles soluciones para resolver este problema.

En la presente revisión sistemática se ha intentado evaluar los efectos secundarios que se pueden presentar cuando se usa el tratamiento con antifúngicos como nistatina y/o miconazol. Debido a que los artículos analizados se centraban más en otros resultados, no se ha podido extraer datos concretos.

De los 5 artículos científicos y 2 estudios que se analizaron, solo 5 proporcionan datos sobre los efectos secundarios de los antifúngicos. De estas, únicamente tres reportan efectos adversos como náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales. Los otros dos no destacan ninguna problemática en cuanto a los efectos adversos.

A favor de estos resultados tenemos el estudio de Epstein y cols. (26) que confirman efectos secundarios como náuseas, vómito y diarrea. También en los

estudios de MacFarlane y Samaranayake (27) se pueden apreciar efectos adversos a largo plazos cuando, los antifúngicos, se utilizan durante más de 15 días.

Estos resultados podrían explicarse porque la absorción de los antifúngicos, aunque no es para todos en la vía gastrointestinal, si el tratamiento dura mucho en el tiempo, se pueden producir efectos sistémicos adversos (25). El hecho de no tener mucha información sobre los efectos secundarios en esta revisión sistemática podría depender del hecho de que, la pauta de los antifúngicos, no ha sido lo suficientemente larga para que, los efectos secundarios se presenten.

A pesar de que no se han podido observar muchos efectos adversos en los pacientes que han sido tratados con terapia antifúngica convencional, algunos de ellos han experimentado efectos secundarios mientras que, los pacientes tratados con terapia fotodinámica o con láser de baja intensidad no han reportado ningún tipo de efectos adversos.

9.5 Limitaciones del estudio

En la presente revisión sistemática se evidenció una falta de estudios sobre el tratamiento con láser de baja intensidad respecto al tratamiento con terapia fotodinámica.

De la misma manera no se encontraron muchos artículos donde se estudiaban los efectos de los dos láseres en conjunto sino, se encontraron estudios donde se comparaban uno de los dos con terapia antifúngica, en este modo no se pudo analizar concretamente cuál de los dos funciona mejor bajo las mismas condiciones.

De igual manera no se han encontrado artículos donde se estudiaban los efectos de la terapia fotodinámica en conjunto con un antifúngico así que, aunque los resultados aportados por Afroozi B. y cols. (48) son muy positivos en cuanto a la disminución del hongo *Cándida*, no se ha podido comparar con otros estudios para saber si efectivamente es un resultado verdadero o solamente algo puntual.

También para los efectos secundarios de los antifúngicos, no se pudo analizar bien las secuelas a largo plazo debido a que al tiempo de aplicación de los mismos no fue superior a 15 días y porque la mayoría de los artículos no se centraban en este parámetro.

10. CONCLUSIÓN

Conclusiones principales

- 1- Ambos tratamientos evidencian una disminución del hongo *Cándida* presente en los pacientes con estomatitis protésica asociada a candidiasis oral, siendo esta superior en el tratamiento con láser de baja intensidad (LLLT) y terapia fotodinámica (PDT) respecto al tratamiento antifúngico convencional. Teniendo como referencia los CFU/mL

Conclusiones secundarias

- 1- Entre las dos técnicas de laser la disminución más alta de los CFU/ml del hongo *Cándida* ha sido en los pacientes tratados con terapia fotodinámica (PDT) junto con nistatina.
- 2- Todos los tratamientos mejoran el grado clínico de la inflamación sin destacar un tratamiento por encima de otro.
- 3- Los tratamientos con nistatina como antifúngico reportaron como efectos secundarios náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and Etiology of Denture Stomatitis. *J Prosthodont*. 2011;20(4):251–60.
2. Jainkittivong A, Aneksuk V, Langlais RP. Oral mucosal lesions in denture wearers. *Gerodontology*. 2010;27(1):26–32.
3. Hasan S, Kuldeep. Denture Stomatitis: A Literature Review. *J Orofac Heal Sci*. 2015;6(2):65.
4. Kabawat M, Souza R, Badaró M, Koninck L, Barbeau J, Rompré P, et al. Phase 1 Clinical Trial on the Effect of Palatal Brushing on Denture Stomatitis. *Int J Prosthodont*. 2014;27(4):311–9.
5. Gümrü B, Kadir T, Uygun-Can B, Özbayrak S. Distribution and phospholipase activity of *Candida* species in different denture stomatitis types. *Mycopathologia*. 2006;162(6):389–94.
6. Martín DFZ del CDDTGDO, Reyes. Efectiveness of the laser therapy in the subprosthetic stomatitis. Preliminary Study. Vol. 4. 2000. p. 88–100.
7. Purver J. Denture stomatitis - A clinical update. *Dent Update*. 2016;43(6):529–35.
8. Perić M, Živković R, Milić Lemić A, Radunović M, Miličić B, Arsić Arsenijević V. The severity of denture stomatitis as related to risk factors and different *Candida* spp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(1):41–7.
9. Távora FFF, Chocano APC, De Oliveira DG, Pereira JR, Almeida RS, Neppelenbroek KH, et al. Beneficial effects of ethyl-cyanoacrylate coating against *Candida albicans* biofilm formation. *Braz Dent J*. 2019;30(3):266–71.
10. Barbeau J, Séguin J, Goulet JP, De Koninck L, Avon SL, Lalonde B, et al. Reassessing the presence of *Candida albicans* in denture-related stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95(1):51–9.
11. Cueto A, Martínez R, Niklander S, Deichler J, Barraza A, Esguep A. Prevalence of oral mucosal lesions in an elderly population in the city of Valparaíso, Chile. *Gerodontology*. 2013;30(3):201–6.
12. Gad MM, Fouda SM. Current perspectives and the future of *Candida albicans*-associated denture stomatitis treatment. *Dent Med Probl*. 2020;57(1):95–102.
13. Dàistan S, Aktas AE, Caglayan F, Ayyildiz A, Bilge M. Differential diagnosis of denture-induced stomatitis, *Candida*, and their variations in patients using complete denture: A clinical and mycological study. *Mycoses*. 2009;52(3):266–71.
14. Zomorodian K, Haghighi NN, Rajaei N, Pakshir K, Tarazooie B, Vojdani M, et al. Assessment of *Candida* species colonization and denture-related stomatitis in complete denture wearers. *Med Mycol*. 2011;49(2):208–11.
15. Budtz-Jørgensen E. Oral mucosal lesions associated with the wearing of removable dentures. *J Oral Pathol Med*. 1981;10(2):65–80.
16. NYQUIST G. A study of denture sore mouth; an investigation of traumatic, allergic and toxic lesions of the oral mucosa arising from the use of full dentures. *Acta Odontol Scand Suppl*. 1952;10 (9):1–154.
17. Figueiral MH, Azul A, Pinto E, Fonseca PA, Branco FM, Scully C. Denture-related stomatitis: Identification of aetiological and predisposing factors - A large cohort. *J Oral Rehabil*. 2007;34(6):448–55.

18. Hannah VE, O'Donnell L, Robertson D, Ramage G. Denture Stomatitis: Causes, Cures and Prevention. *Prim Dent J.* 2017;6(4):46–51.
19. Emami E, De Grandmont P, Rompré PH, Barbeau J, Pan S, Feine JS. Favoring trauma as an etiological factor in denture stomatitis. *J Dent Res.* 2008;87(5):440–4.
20. Shulman JD, Rivera-Hidalgo F, Beach MM. Risk factors associated with denture stomatitis in the United States. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(6):340–6.
21. Arendorf TM, Walker DM. Denture stomatitis: a review. *J Oral Rehabil.* 1987;14(3):217–27.
22. Moore PA, Guggenheimer J, Orchard T. Burning mouth syndrome and peripheral neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2007;21(6):397–402.
23. Sharon Keziah V, Rajendran D, Pradeep Kumar R. Prevalence of denture stomatitis among denture wearers in patients reported to a private dental hospital. *Eur J Mol Clin Med.* 2020;7(1):1237–46.
24. Ayuso-Montero R, Torrent-Collado J L-LJ. Estomatitis protésica: puesta al día Denture stomatitis: update. *RCOE.* 2004;9(6):657–62.
25. Lyu X, Zhao C, Yan ZM, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1161–71.
26. Epstein JB, Pearsall NN, Truelove EL. Oral candidiasis: Effects of antifungal therapy upon clinical signs and symptoms, salivary antibody, and mucosal adherence of *Candida albicans*. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1981;51(1):32–6.
27. Samaranyake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol 2000.* 2009;49(1):39–59.
28. Gruber RG, Lucatarto EM, Molnar EJ. Fungus growth on tissue conditioners and soft denture liners. *Rev Dent Liban.* 1968;18(3):36–43.
29. Douglas WH, Walker DM. Nystatin in denture liners--an alternative treatment of denture stomatitis. *Br Dent J.* 1973;135(2):55–9.
30. Thomas CJ, Nutt GM. The in vitro fungicidal properties of Visco-gel, alone and combined with nystatin and amphotericin B. *J Oral Rehabil.* 1978;5(2):167–72.
31. Mehentee JF, Hay RJ. Effect of antifungal agents on the adherence of *Candida albicans* to murine gastrointestinal mucosal surfaces. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25(1):111–9.
32. Spiechowicz E, Santarpia RP 3rd, Pollock JJ, Renner RP. In vitro study on the inhibiting effect of different agents on the growth of *Candida albicans* on acrylic resin surfaces. *Quintessence Int.* 1990;21(1):35–40.
33. Pérez Mora EV, Vanegas Galindo RB, Espinosa Vásquez XE. Eficacia de la terapia láser de baja intensidad en el manejo del dolor postoperatorio asociado al tratamiento endodóntico y ortodóntico: una revisión de la literatura. *Res Soc Dev.* 2021;10(10).
34. Tellez NC, Pérez LY, Rodríguez J, Travieso M, López MN. Efectividad del tratamiento con radiación láser de baja potencia en la estomatitis aftosa recurrente TT - Effectiveness of the treatment with low-level laser radiation in recurrent aphthous stomatitis. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río.* 2013;17(5):40–50.

35. Article R. Low-level Laser Therapy in Dentistry: Extra-oral Applications. 2019;1313–8.
36. Davoudi A, Ebadian B, Nosouhian S. Role of laser or photodynamic therapy in treatment of denture stomatitis: A systematic review. *J Prosthet Dent*. 2018;120(4):498–505.
37. Ríos J, Alejandra M, Breeddy C, Fernanda M, Villavicencio G, Ruben P, et al. Terapia fotodinámica antimicrobiana sobre *Candida albicans* en superficies acrílicas de prótesis dentales. Estudio in vitro. *Rev Eugenio Espejo*. 2022;16(3):72–82.
38. Černáková L, Light C, Salehi B, Rogel-Castillo C, Victoriano M, Martorell M, et al. Novel Therapies for Biofilm-Based *Candida* spp. *Infections*. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1214:93–123.
39. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
40. Óscar M, Muñoz ÁJ, Ruiz • Bogotá DC, Mauricio Ó, Álvaro J, Ruiz J, et al. Systematic reviews for the evaluation of interventions that include non-randomized studies Methodological considerations. *ActA Médica Colomb*. 2018;43:100–6.
41. Piksa M, Lian C, Samuel IC, Pawlik KJ, Samuel IDW, Matczyszyn K. The role of the light source in antimicrobial photodynamic therapy. *Chem Soc Rev*. 2023;52(5):1697–722.
42. Chanda W, Joseph TP, Wang W, Padhiar AA, Zhong M. The potential management of oral candidiasis using anti-biofilm therapies. *Med Hypotheses*. 2017;106:15–8.
43. Prazmo EJ, Kwaśny M, Łapiński M, Mielczarek A. Photodynamic therapy as a promising method used in the treatment of oral diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(4):799–807.
44. Sobczynski J, Chudzik-Rzad B. Organic Nanocarriers for the Delivery of Antiinfective Agents. *Nanostructures Antimicrob Ther Nanostructures Ther Med Ser*. 2017;369–93.
45. Rençber S, Karavana SY, Yilmaz FF, Eraç B, Nenni M, Özbal S, et al. Development, characterization, and in vivo assessment of mucoadhesive nanoparticles containing fluconazole for the local treatment of oral candidiasis. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:2641–53.
46. Liu X, Guo C, Zhuang K, Chen W, Zhang M, Dai Y, et al. A recyclable and light-triggered nanofibrous membrane against the emerging fungal pathogen *Candida auris*. *PLoS Pathog*. 2022;18(5):1–23.
47. Simunović-Soskić M, Pezelj-Ribarić S, Brumini G, Glazar I, Grzić R MI. Salivary Levels of TNF- α and IL-6 in Patients with Denture. 2010;28(2):189–93.
48. Afroozi B, Zomorodian K, Lavaee F, Zare Shahrabadi Z, Mardani M. Comparison of the efficacy of indocyanine green-mediated photodynamic therapy and nystatin therapy in treatment of denture stomatitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;27:193–7.
49. de Senna AM, Vieira MMF, Machado-de-Sena RM, Bertolin AO, Núñez SC, Ribeiro MS. Photodynamic inactivation of *Candida* spp. on denture stomatitis. A clinical trial involving palatal mucosa and prosthesis disinfection. *Photodiagnosis*

- Photodyn Ther. 2018;22:212–6.
50. Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EMS, Colombo AL, Bagnato VS, et al. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: A randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(10):E380–8.
 51. Alrabiah M, Alsahhaf A, Alofi RS, Al-Aali KA, Abduljabbar T, Vohra F. Efficacy of photodynamic therapy versus local nystatin in the treatment of denture stomatitis: A randomized clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;28:98–101.
 52. Maver-Biscanin M, Mravak-Stipetic M, Jerolimov V, Biscanin A. Fungicidal effect of diode laser irradiation in patients with denture stomatitis. *Lasers Surg Med.* 2004;35(4):259–62.
 53. Marei MK, Abdel-Meguid SH, Mokhtar SA, Rizk SA. Effect of low-energy laser application in the treatment of denture-induced mucosal lesions. *J Prosthet Dent.* 1997;77(3):256–64.
 54. Maciel CM, Piva MR, Ribeiro MAG, de Santana Santos T, Ribeiro CF, Martins-Filho PRS. Methylene Blue-Mediated Photodynamic Inactivation Followed by Low-Laser Therapy versus Miconazole Gel in the Treatment of Denture Stomatitis. *J Prosthodont.* 2016;25(1):28–32.
 55. Javed F, Samaranyake LP, Romanos GE. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: A systematic review of currently available evidence. *Photochem Photobiol Sci.* 2014;13(5):726–34.
 56. Basso FG, Pansani TN, Cardoso LM, Citta M, Soares DG, Scheffel DS, et al. Epithelial cell-enhanced metabolism by low-level laser therapy and epidermal growth factor. *Lasers Med Sci.* 2018 Feb;33(2):445–9.

12. ANEXOS

TABLA 10: Características de los estudios incluidos. Resultados descriptivos de las variables

Autor y año	Tipo de estudio	Tipo de láser	Número de pacientes	Edad	Sexo	Tipo de antifúngico	Tiempo de aplicación	Tiempo de seguimiento	Numero o porcentaje de CFU/ml	Grado de inflamación de la mucosa	Efecto adversos de los antifúngicos
Afroozi B. y cols. (48) 2019	ECA	PDT	56	PDT + NIS: 67.6 ± 6.1 NISTATINA: 67.4 ± 6.1	PDT + NIS: 22 mujeres 6 hombres NISTATINA: 21 mujeres 7 hombres	Nistatina	PDT: Laser a diodo 810 nm durante 30 segundos Agente activador verde indocianina 2 veces a la semana, durante 15 días Nistatina: Gotas orales (100000 U) 3 veces al día/15 días	60 días	PDT + NIS: T0= 78.4 ± 53.6 T15= 22.9 ± 11.1 T60= 2.2 ± 2.6 NIS: T0= 67.9 ± 40.3 T15= 35.3 ± 22.5 T60= 15.9 ± 10.5	T0= tipi I, tipo II y Tipo III T60= tipo I	SI Náuseas
Alrabiah M y cols. (51) 2019	ECA	PDT	36 18 PDT 18 NIS	40-60	-	Nistatina	PDT: Laser a diodo 660 nm Agente activador azul metileno 10 minutos, 2 veces a la semana, con 48 horas entre una sesión y la otra	60 días	PDT: T0= 4.92 ± 2.13 T15= 3.72 ± 4.12 T30= 3.96 ± 4.13 T60= 3.28 ± 4.93	T0= tipo II Y tipo I T60= tipo I	SI Vomito

							Nistatina: suspensión oral (100.000 IU) 4 veces al día durante 2 semanas (60 segundos y escupir)		NIS: T0= 5.83 ± 3.31 T15= 1.87 ± 2.05 T30= 2.04 ± 3.98 T60= 3.16 ± 3.79		
Mima E.G. y cols. (50) 2012	ECA	PDT	40	PDT 61.25 NIS: 62.45	PDT 13 mujeres 7 hombres NYT 15 mujeres 5 hombres	Nistatina	PDT: Laser a diodo 455nm Agente activador derivado de la hematoporfirina 3 veces a la semana, durante 15 días Nistatina: (100.000 IU gel tópico) 4 veces al día durante 15 días	90 días	PDT: T0= 3.73 ± 2.95 T15= 2.57 ± 3.33 T30= 3.02 ± 3.59 T60= 2.71 ± 3.45 T90= 2.14 ± 3.48 NIS: T0= 4.51 ± 3.52 T15= 0.61 ± 1.51 T30= 1.78 ± 3.32 T60= 2.77 ± 3.50 T90= 2.15 ± 2.84	-	SI Molestia gastrointestinales
Maciel C.M. y	ECA	PDT LLLT	40	51.4 ± 13.8	PDT + LLLT 14 mujeres	Miconazol	PDT-LLLT:	15 días	PDT + LLLT:	T0= tipo II T15= tipo I	NO

cols. (54) 2016					6 hombres MICONAZOL: 16 mujeres 4 hombres		Laser diodo 660nm Agente fotosensibilizador azul metileno 0.01% LLLT 100mW 10 segundos cada uno/2 veces a la semana Miconazol: gel oral, 4 veces al día durante 2 semanas		Disminución 40% (8 sobre 20) MICONAZOL: Disminución 80% (16 sobre 20)		
Marei M.K. y cols. (53) 1997	Observacionales con grupo control, no randomizado	LLLT	18	40-50	18 hombres LLLT: 6 Control: 12	Nistatina	LLLT: Laser 904nm 90 segundos una vez cada dos días, durante 3 semanas Nistatina: (100.000 IU gel tópico) 4 veces al día durante 15 días	30 días	LLLT: T0= 2.21 ± 0.38 T15= 1.90 ± 0.38 T30= 1.73 ± 0.95 NISTATINA: -	-	-
Maver- Biscanin y cols. (52) 2004		LLLT	70	± 65	49 mujeres 21 hombres	Miconazol	LLLT longitud de onda 685nm: 10 minutos LLLT longitud de onda 830nm: 5 minutos		LLLT: Disminución del 75% Miconazol:	T0= tipo II y Tipo III T2= Tipo I y Tipo II	-

							Miconazol: gel oral, 1 vez al día por 5 días consecutivos Control: no tratamiento		Disminución del 69% Control: ningún cambio apreciable		
de Senna A.M. y cols.(49) 2018	Observacionales con grupo control, no randomizado	PDT	36	PDT: 58.1 ± 6 MIC: 54.7 ± 7	PDT: 17 mujeres 1 hombre MIC: 17 mujeres 1 hombre	Miconazol	PDT: Laser diodo 660 nm Agente activador azul metileno 2 veces a la semana durante 4 semanas Miconazol: gel oral 2% 3 veces al día durante 1 mes	30 días	PDT: T0= 1.94 ± 1.04 T30= 1.02 ± 0.71 MIC: T0= 1.89 ± 0.83 T30= 0.7 ± 0.46	T0= tipo II y tipo III T30= tipo I	NO

TABLA 11 número/porcentaje de variación CFU/mL y grado de la inflamación

Autor y año	Tratamiento	Tiempo de seguimiento	Número/porcentaje de CFU/ml	Grado de inflamación de la mucosa
Afroozi B. y cols.(48) 2019	PDT NISTATINA	60 DÍAS	PDT + NIS: T0= 78.4 ± 53.6 T15= 22.9 ± 11.1 T60= 2.2 ± 2.6 NIS: T0= 67.9 ± 40.3 T15= 35.3 ± 22.5 T60= 15.9 ± 10.5	PDT + NIS: T0= tipo I, tipo II, tipo III T15= tipo I y tipo II T60= tipo I NIS: T0= tipo I, tipo II y Tipo III T15= tipo II y Tipo III T60= tipo I
Alrabiah M. y cols. (51) 2019	PDT NISTATINA	60 DÍAS	PDT: T0= 4.92 ± 2.13 T15= 3.72 ± 4.12 T30= 3.96 ± 4.13 T60= 3.28 ± 4.93 NIS: T0= 5.83 ± 3.31 T15= 1.87 ± 2.05 T30= 2.04 ± 3.98 T60= 3.16 ± 3.79	PDT: T0= tipo II T15= tipo I y tipo II T30= tipo I T60= tipo I NIS: T0= tipo II T15= tipo II y tipo I T30= Tipo I y tipo II T60= tipo I
Mima E.G. y cols. (50) 2012	PDT NISTATINA	90 DÍAS	PDT: T0= 3.73 ± 2.95 T15= 2.57 ± 3.33 T30= 3.02 ± 3.59 T60= 2.71 ± 3.45 T90= 2.14 ± 3.48 NIS: T0= 4.51 ± 3.52 T15= 0.61 ± 1.51 T30= 1.78 ± 3.32 T60= 2.77 ± 3.50 T90= 2.15 ± 2.84	-
Maciel C.M. y cols. (54) 2016	PDT + LLLT MICONAZOL	15 DÍAS	PDT + LLLT: Disminución del 40% (8 sobre 20) MICONAZOL:	PDT + LLLT: T0= tipo I y tipo II T15= tipo I y tipo II MICONAZOL:

			Disminución del 80% (16 sobre 20)	T0= tipo II T15= tipo I
Marei M.K. y cols. (53) 1997	LLLT NISTATINA	30 DÍAS	LLLT: T0= 2.21 ± 0.38 T15= 1.90 ± 0.38 T30= 1.73 ± 0.95	-
Maver-Biscanin y cols. (52) 2004	LLLT MICONAZOL		LLLT: Disminución del 75% MICONAZOL: Disminución del 69% Control sin tratamiento: ningún cambio apreciable	LLLT: T0= tipo II y Tipo III T2= Tipo I y Tipo II MICONAZOL: T0= tipo II y Tipo III T2= Tipo I y Tipo II Y Tipo III
de Senna A.M. y cols. (49) 2018	PDT MICONAZOL	30 DÍAS	PDT: T0= 1.94 ± 1.04 T30= 1.02 ± 0.71 MIC: T0= 1.89 ± 0.83 T30= 0.7 ± 0.46	PDT: T0= tipo II y tipo III T30= tipo I y tipo II MIC: T0= tipo II y tipo III T30= tipo I

TABLA 12 variación grado de la inflamación clínica en cada follow-up

AUTOR	SEGUIMIENTO	CLASIFICACIÓN DE NEWTON	GRUPO	
			PDT	NIS
Afroozi B. y cols. (48)	T0	TIPO I	53.6%	46.4%
		TIPO II	35.7%	46.6%
		TIPO III	10.7%	7.1%
	T15	TIPO I	89.3%	78.6%
		TIPO II	10.7%	21.4%
		TIPO III	0	0
	T60	TIPO I	100%	100%
		TIPO II	0	0
		TIPO III	0	0
Arabiah M. y cols. (51)	T0	TIPO I	0	0
		TIPO II	100%	100%
		TIPO III	0	0
	T15	TIPO I	84.7%	43.9%
		TIPO II	15.3%	56.1%
		TIPO III	0	0
	T60	TIPO I	100%	100%
		TIPO II	0	0

		TIPO III	0	0
AUTOR	SEGUIMIENTO	CLASIFICACIÓN DE NEWTON	GRUPO PDT + LLLT	MIC
Maciel C.M. y cols. (54)	T0	TIPO I	49.37%	0
		TIPO II	50.63%	100%
		TIPO III	0	0
	T2	TIPO I	80%	80%
		TIPO II	20%	20%
		TIPO III	0	0
AUTOR	SEGUIMIENTO	CLASIFICACIÓN N DE NEWTON	GRUPO LLLT	MIC
Maver-Biscanin y cols. (52)	T0	TIPO I	0	0
		TIPO II	76%	73%
		TIPO III	24%	27%
	T2	TIPO I	75%	69%
		TIPO II	25%	26%
		TIPO III	0	5%
AUTOR	SEGUIMIENTO	CLASIFICACIÓN DE NEWTON	GRUPO PDT	MIC
de Senna A.M. y cols. (49)	T0	TIPO I	0	0
		TIPO II	62%	57.2%
		TIPO III	38%	42.8%
	T30	TIPO I	94%	86%
		TIPO II	6%	14%
		TIPO III	0	0

Guía PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Portada
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	1,3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	20-21
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	23
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	25-26
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	26-28
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	26-28
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	29
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	28-29
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	29
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	29
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	29-30
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	29-30

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	30
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	31-32
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	32
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	32-33
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	33-34
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	54-60
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	34-39
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	41-45
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	45
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	45
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
and protocol		registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

**"EFFECTIVENESS OF LOW-LEVEL LASER THERAPY (LLLT) AND
PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT) IN THE TREATMENT OF
DENTURE STOMATITIS: A SYSTEMATIC REVIEW."**

**Running title: Effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) and
photodynamic therapy (PDT) in the treatment of denture stomatitis**

Authors:

Federica Silvestri¹, Ana Candel Tomas²

¹ Student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² Professor Faculty of Dentistry, European University of Valencia, Valencia, Spain.

Corresponding and reprints autor

Federica Silvestri

Calle Roterros, 12

46003 – Valencia (Spain)

federica.silvestri94mail.com

Abstract

Introduction: Due to the high frequency of denture stomatitis (DS) associated with *Candida* in patients wearing prostheses, and the limitations of antifungal therapy, alternative treatments have been sought using new techniques such as photodynamic therapy (PDT) and low-level laser therapy (LLLT). The aim was to evaluate the reduction of *Candida* colony-forming units (CFU/mL), as well as the change in the clinical degree of mucosal inflammation among the different treatments, and analyze the most frequent side effects of antifungals.

Materials and Methods: An electronic search was performed in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases regarding the comparison in the treatment of DS using PDT and/or LLLT versus antifungal treatment until December 2022.

Results: Of 52 potentially eligible articles, 7 complied with the inclusion criteria: 4 studies on PDT and antifungals, 2 on LLLT and antifungals, and 1 that compared all three treatments. In the laser-treated group, the mean reduction in CFU/mL was 24.55 CFU/mL, the clinical inflammation grade decreased from 51.49% to 89.8% in Type I (Newton's classification), and no side effects were reported. For the antifungal therapy group, the mean reduction in CFU/mL was 18.57 CFU/mL, the clinical inflammation grade decreased from 46.4% to 86% in Type I, and some patients reported side effects such as nausea, vomiting, and gastrointestinal discomfort.

Conclusion: Despite the limitations, PDT and LLLT appear to achieve greater efficacy in reducing CFU/mL, a faster reduction in inflammation, and no long-term side effects compared to conventional antifungal therapy.

Key words: *low-level laser therapy, photodynamic therapy, denture stomatitis, antifungal agents.*

Introduction: Denture stomatitis (DS) is one of the most common oral lesions among removable denture wearers. Erythema, edema, and inflammation of the palatal mucosa are the most frequent clinical signs and symptoms of DS and may go undiagnosed or untreated in a timely manner (1). The exact cause of DS is unclear, but it is closely associated with poor oral hygiene and continued use of dental prostheses. *Candida albicans* is the most potent microorganism associated with DS and is primarily found on the posterior surfaces of the tongue, mucous membranes, and denture surfaces (2). The conventional treatment for fungal infection in DS consists of the use of topical and/or systemic antifungal drugs, which are not without side effects (3). These side effects can worsen with long-term use to overcome DS relapses. Furthermore, prolonged use may promote the development of drug-resistant strains of microorganisms. Overall, an optimal treatment has not yet been suggested, but the use of new technologies and contemporary techniques can provide effective strategies. They can offer safe, effective, and user-friendly treatment methods without the disadvantages of topical or systemic antifungal drugs (3–5). Low-level laser therapy (LLLT) and photodynamic antimicrobial therapy (PDT) with different wavelengths or photosensitive dyes are contemporary methods (6). Since most DS lesions are caused by superficial candidiasis, they are typically accessible to laser photons. The main advantage of using LLLT or PDT, compared to topical or systemic treatments, is that it does not require maintaining a high level of applications. LLLT and PDT can also be useful in the treatment of recurrent infections caused by resistant *Candida* strains (7–9). The objective of this systematic review was to systematically examine the following question: In patients with denture stomatitis associated with oral candidiasis, does treatment using Low-Level Laser Therapy (LLLT) or Photodynamic Therapy (PDT) achieve greater efficacy in reducing *Candida* colony-forming units (CFU) compared to conventional antifungal therapy? To address this, the study evaluated, firstly, the reduction in CFU/mL in patients treated with the three different treatment methodologies, and secondly, the variation in the

clinical inflammation grade according to Newton's classification. Lastly, the potential complications that may arise from conventional antifungal treatment were also assessed.

Materials and Methods

The present systematic review was conducted following the guidelines of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement (10).

- PICO Question:

The format of the question was established according to the structured PICO question:

P (Population): Patients with prosthetic stomatitis associated with oral candidiasis

I (Intervention): Treatment of prosthetic stomatitis using low-level laser therapy (LLLT) or photodynamic therapy (PDT)

C (Comparison): Conventional treatment with antifungal therapy

O (Outcomes):

- O1: Decrease in Candida colony-forming units per millilitre (CFU/ml)
- O2: Clinical changes in inflammation
- O3: Side effects of conventional antifungal treatments

- Eligibility Criteria:

The inclusion criteria were as follows:

- **Study Type:** Randomized clinical trials, cohort studies, case-control studies, clinical research; Number of participants ≥ 5 patients; Publications in English, Spanish, or Italian; Published until December 2022.
- **Patient Type:** Patients with prosthetic stomatitis associated with oral candidiasis.
- **Intervention Type:** Treatment of prosthetic stomatitis using low-level laser therapy (LLLT) or photodynamic therapy (PDT), with a minimum follow-up of 15 days after treatment.
- **Control Type:** Home treatment with conventional antifungal agents performed by the patients. Outcome Variable Type: Studies that provided data related to CFU/ml and Candida. As secondary variables: clinical changes in inflammation according to

the Newton 1962 classification, long-term side effects produced by conventional antifungal therapy.

The exclusion criteria were: clinical cases, meta-analyses, systematic reviews, single case reports, letters or editorials, expert opinions, animal studies, studies with incomplete results. Additionally, studies that did not use antifungal treatment as a comparison were also excluded.

No restrictions were imposed based on the year of publication. When necessary, contact was made with the authors to clarify any missing information.

- **Sources of Information and Search Strategy:**

An automated search was conducted in three major databases (PubMed, Scopus, and Web of Science) using the following keywords: "denture stomatitis," "denture stomatitides," "oral candidiasis," "low-level laser therapy," "low-level light therapy," "laser therapy," "laser," "photodynamic therapies," "photochemotherapy," "antifungal agents," "topical administration," "disinfectants," "clinical success," "healing," "prodromal symptoms," "signs," "symptoms," and "wound healing." The keywords were combined using Boolean operators AND, OR, NOT and controlled terms ("MeSH" for PubMed) in an attempt to obtain the best and most comprehensive search results.

The following search strategy in Pubmed was carried out: (("stomatitis, denture"[MeSH Terms] OR "stomatitis, denture"[MeSH Terms] OR "candidiasis, oral"[MeSH Terms]) AND ("low level light therapy"[MeSH Terms] OR "laser therapy"[MeSH Terms] OR "low level light therapy"[MeSH Terms] OR "lasers"[MeSH Terms] OR "photochemotherapy"[MeSH Terms] OR "photochemotherapy"[MeSH Terms]) AND ("antifungal agents"[MeSH Terms] OR "antifungal agents"[MeSH Terms] OR "administration, topical"[MeSH Terms] OR "disinfectants"[MeSH Terms])). Filters: English, Italian, Spanish, Humans.

The following search strategy in Scopus was carried out: ((ALL("denture stomatitis") OR ALL("denture stomatitides") OR TITLE-ABS-KEY("oral candidiasis"))) AND ((ALL("low level laser therapy") OR ALL("low level light therapy") OR ALL("laser therapy") OR ALL("photodynamic therapies ") OR ALL("photochemotherapy")))) AND ((ALL("antifungal agents") OR ALL("topical administration") OR ALL("disinfectants"))) AND ((ALL("clinical

success") OR ALL(healing) OR ALL("signs and symptoms"))). Filters: English, Italian, Spanish, Humans.

The following search strategy in Web of Science was carried out: ((TS=("denture stomatitis" (Topic) or "denture stomatitides" (Topic) or "oral candidiasis" (Topic)) AND TS=("low-level laser therapy" (Topic) or "low-level light therapy" (Topic) or "laser therapy" (Topic) or "laser" (Topic) or "photodynamic therapies" (Topic) or "photochemotherapy" (Topic)) AND TS=("antifungal agents" (Topic) or "administration, topical" (Topic) or "disinfectants" (Topic)) Filters: English, Italian, Spanish, Humans.

These search strategies were used to retrieve relevant articles from each database, applying language and human filters to focus on English, Italian, and Spanish publications involving human subjects.

To identify any eligible studies that the initial search might have missed, the search was completed with a review of the references provided in the bibliography of each study. On the other hand, a manual search of scientific articles from the following oral surgery and implantology journals was carried out: *Journal of Dental Research*, *Dental Materials*, *Journal of Prosthodontic Research*, *Journal of Dentistry*, *Journal of evidence-Based Dental Practice*, *Journal of Oral Microbiology*, *Journal of Prosthodontics Oral Diseases*, *Journal of Advanced Prosthodontics*.

Finally, a cross-reference search was conducted for potentially notable articles for the analysis. Any duplicate studies were eliminated from the review to ensure data integrity and avoid redundancy.

- **Search strategy:**

A selection process was carried out in three stages. Study selection was carried out by a single reviewer (FS). In the first stage, titles were screened to eliminate irrelevant publications. In the second phase, abstracts were screened, and studies were selected based on study type, number of patients, type of intervention, and outcome variables. In the third phase, full-text articles were reviewed, and data extraction was performed using a pre-designed data collection form to confirm the eligibility of the studies.

- **Extraction data:**

The following information was extracted from the studies and arranged in tables according to: authors with the year of publication, study type (clinical research, prospective, randomized controlled trial, case series), type of laser used (LLLT or PDT), number of patients, age, sex, type of antifungal agent, application time, follow-up time, number or percentage of CFU/ml before and after treatment, degree of mucosal inflammation (Newton 1962 classification), adverse effects of antifungals (yes, no, and if yes, which ones).

The extracted data was systematically organized in the tables to facilitate the analysis and comparison of the results across the included studies.

- **Quality and risk of bias assessment:**

The assessment of risk of bias was performed by a single reviewer (FS) to evaluate the methodological quality of the included articles. Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>) guidelines were used to evaluate the quality of randomized controlled clinical trials; publications were considered "low risk of bias" when they met all criteria, "high risk of bias" when one or more criteria were not met and therefore the study is considered to present a possible bias that weakens the reliability of the results and "uncertain bias" (due to lack of information). The Newcastle-Ottawa (11) scale was used to measure the quality of non-randomized observational studies; it was considered "low risk of bias" in the case of a star score > 6 and "high risk of bias" for a score ≤ 6.

- **Data synthesis:**

The overall data of the collected variables were presented based on the study group (low-level laser therapy versus photodynamic therapy). Descriptive calculations were performed for means, standard deviations, and minimum and maximum ranges. Since the study samples have different sizes, a weighted mean was calculated to account for the variation in sample sizes across studies.

Results:

- **Study selection:**

According to the initial search process, a total of 52 articles were obtained from the following sources: Medline - PubMed (n=11), SCOPUS (n=33), and Web of Science (n=6). Additionally, 2 additional studies were identified through manual search (references and primary sources). Out of these publications, 14 were identified as potentially eligible articles through title and abstract screening. Full-text articles were then obtained and thoroughly evaluated. As a result, 7 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review (Fig. 1).

Study characteristics:

Of the 7 articles included in the present review, 4 articles described the effects of treating denture stomatitis using photodynamic therapy and antifungals (12–15), 2 articles described the effects of using low-level laser therapy and antifungals (16,17), and 1 article compared both therapies (photodynamic therapy and low-level laser therapy) with antifungal therapy (miconazole) (18). Out of the included articles, 5 were randomized controlled trials (12,14–16,18), and 2 were prospective studies (13,17). In the randomized trials, patients were randomly assigned to treatment groups. A total of 296 patients were treated: 104 patients received photodynamic therapy alone, 6 received low-level laser therapy alone, 20 received both techniques, and 104 received conventional antifungal treatment. All studies analysed the treatment of denture stomatitis with low-power laser or photodynamic therapy.

Among the two techniques, photodynamic therapy was more commonly used, and the most commonly employed control antifungal was nystatin. Only 2 studies used miconazole as a comparison (13,14). Laser treatment was conducted in dental clinics, while the antifungal treatment groups had to administer the treatment at home. Two studies had a follow-up period of 60 days and 30 days, respectively, one study had a 15-day follow-up period, and another had a 90-day follow-up period (Table 1).

- Risk of bias:

For randomized studies, a high risk of bias was considered in all 5 studies (Fig 2). For nonrandomized observational studies, the risk of bias was considered low in 2 studies (Fig 3). Detection bias (blinding of staff, patients, and assessors) was the item with the highest risk of bias.

- **Synthesis of results:**

Colony Forming Units (CFU)

The average variation of CFU (colony-forming units) in patients treated with laser was 24.55 CFU/mL with a variation from 0.92 CFU/mL (13) to 76.2 CFU/mL (12). Patients treated with PDT (photodynamic therapy) or LLLT (low-level laser therapy) alone had a variation ranging from 0.92 CFU/mL (13) to 1.64 CFU/mL (15). The highest decrease in CFU values observed was 76.2 CFU/mL (12) in patients treated with photodynamic therapy (diode laser with a wavelength of 810nm and indocyanine green as the activating agent) along with nystatin. The lowest variation in CFU/mL was 0.92 CFU/mL (diode laser with a wavelength of 660nm and methylene blue as the activating agent) (13). In studies where patients were treated with antifungal agents (nystatin or miconazole), the average CFU variation was 18.57 CFU/mL, with a range from 1.19 CFU/mL (13) to 52 CFU/mL (12). The highest decrease in CFU was observed at 52 CFU/mL (oral drops of nystatin (100,000 U)) (12). The lowest variation in CFU/mL was 1.19 CFU/mL (2% miconazole oral gel) (13) (Table 2 and Table3).

The clinical degree of inflammation

Five studies reported on the clinical degree of inflammation caused by denture stomatitis (12, 13, 15, 16, 18). In all studies, the degree of inflammation decreased after treatment, resulting in almost no percentage of clinical grade III inflammation at the end of the treatment. After treatment with laser, PDT or LLLT, the percentage of type I, type II, and type III inflammation decreased from 51.49%, 64.8%, and 24.2% to 89.8%, 17% for type I and type II, and no grade III inflammation (12, 13, 15, 16, 18). In patients treated with antifungals, the percentage of type I, type II, and type III inflammation decreased from 46.4%, 75.36%, and 24.13% to 87%, 20%, and 5% for type I, type II, and type III, respectively (12, 13, 15, 16, 18) (Table 4).

Side effects

Five studies reported on the side effects produced by antifungal therapy (12–14, 18, 19). Out of these, three studies reported that patients treated with nystatin experienced side

effects such as nausea, vomiting, and gastrointestinal discomfort (12, 14, 15). The other two studies that used miconazole did not report any side effects (13, 18) (Table 5).

Discussion:

Colony forming units (CFU)

The results of this systematic review revealed a higher decrease of CFU in patients treated with either PDT or LLLT. These results agree with those reported in other systematic reviews (7, 20, 21). Davoudi et al. (7) reported an 80% success rate in reducing CFU/mL in patients treated with a 660nm diode laser. Javed et al. (20) reported a nearly 90% success rate in reducing CFU/mL in patients treated with both 660nm and 455nm diode lasers. Simunovic-Soskic et al. (21) reported an 89% success rate in reducing CFU/mL in patients treated with low-level laser therapy at a wavelength of 830nm. These results could be attributed to the fact that both photodynamic and low-level laser treatments affect the colony-forming units of *Candida* not only in the palate mucosa but also in the tongue, which serves as a reservoir for the fungi. This may explain why these treatments are more effective (14).

The clinical degree of inflammation

The results of the present systematic review revealed that both patients treated with photodynamic therapy or low-level laser therapy and those treated with conventional antifungal therapy showed a reduction in the degree of inflammation. The difference between the two types of treatment is that patients treated with lasers exhibited a faster reduction in inflammation and erythema compared to those treated with antifungals. These results agree with those reported in other systematic reviews (7, 22). Davoudi et al. (7) reported a similar decrease in inflammation among the different treatments, but demonstrated greater efficacy of low-level laser therapy compared to photodynamic therapy (75% for PDT, 78% for nystatin, 84% for LLLT). Basso et al. (22) reported the significant effects of LLLT on the migration and proliferation of gingival fibroblasts, contributing to the reduction of mucosal inflammation. These results could be explained by the fact that the mechanism of fungal inactivation in photodynamic therapy or low-level laser therapy is different from that associated with antifungal agents (7–9).

Side effects

The results of the present systematic review revealed that in the three studies where side effects were reported, patients were treated with nystatin and experienced nausea, vomiting, and gastrointestinal discomfort (12, 14, 15). Supporting these findings, Epstein et al. (5) confirmed side effects such as nausea, vomiting, and diarrhea in their study. Additionally, in the study by MacFarlane and Samaranayake (23), adverse effects were observed when antifungals were used for more than 15 days. These results can be explained by the fact that although not all antifungals are absorbed through the gastrointestinal route, if the treatment duration is prolonged, systemic adverse effects can occur (24).

References:

1. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and Etiology of Denture Stomatitis. *J Prosthodont.* 2011;20(4):251–60.
2. Barbeau J, Séguin J, Goulet JP, De Koninck L, Avon SL, Lalonde B, et al. Reassessing the presence of *Candida albicans* in denture-related stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(1):51–9.
3. Lyu X, Zhao C, Yan ZM, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1161–71.
4. Epstein JB, Pearsall NN, Truelove EL. Oral candidiasis: Effects of antifungal therapy upon clinical signs and symptoms, salivary antibody, and mucosal adherence of *Candida albicans*. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1981;51(1):32–6.
5. Epstein JB. Oral and pharyngeal candidiasis. Topical agents for management and prevention. *Postgrad Med.* 1989;85(5):257–69.
6. Tellez NC, Pérez LY, Rodríguez J, Travieso M, López MN. Efectividad del tratamiento con radiación láser de baja potencia en la estomatitis aftosa recurrente TT - Effectiveness of the treatment with low-level laser radiation in recurrent aphthous stomatitis. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río.* 2013;17(5):40–50.

7. Davoudi A, Ebadian B, Nosouhian S. Role of laser or photodynamic therapy in treatment of denture stomatitis: A systematic review. *J Prosthet Dent.* 2018;120(4):498–505.
8. Ríos J, Alejandra M, Breddy C, Fernanda M, Villavicencio G, Ruben P, et al. Terapia fotodinámica antimicrobiana sobre *Candida albicans* en superficies acrílicas de prótesis dentales. Estudio in vitro. *Rev Eugenio Espejo.* 2022;16(3):72–82.
9. Piksa M, Lian C, Samuel IC, Pawlik KJ, Samuel IDW, Matczyszyn K. The role of the light source in antimicrobial photodynamic therapy. *Chem Soc Rev.* 2023;52(5):1697–722.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372.
11. Óscar M, Muñoz ÁJ, Ruiz • Bogotá DC, Mauricio Ó, Álvaro J;, Ruiz J, et al. Systematic reviews for the evaluation of interventions that include non-randomized studies Methodological considerations. *ActA Médica Colomb.* 2018;43:100–6.
12. Afroozi B, Zomorodian K, Lavaee F, Zare Shahrabadi Z, Mardani M. Comparison of the efficacy of indocyanine green-mediated photodynamic therapy and nystatin therapy in treatment of denture stomatitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;27:193–7.
13. de Senna AM, Vieira MMF, Machado-de-Sena RM, Bertolin AO, Núñez SC, Ribeiro MS. Photodynamic inactivation of *Candida ssp.* on denture stomatitis. A clinical trial involving palatal mucosa and prosthesis disinfection. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;22:212–6.
14. Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EMS, Colombo AL, Bagnato VS, et al. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: A randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(10):E380–8.
15. Alrabiah M, Alshahaf A, Alofi RS, Al-Aali KA, Abduljabbar T, Vohra F. Efficacy of photodynamic therapy versus local nystatin in the treatment of denture stomatitis: A randomized clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;28:98–101.

16. Maver-Biscanin M, Mravak-Stipetic M, Jerolimov V, Biscanin A. Fungicidal effect of diode laser irradiation in patients with denture stomatitis. *Lasers Surg Med.* 2004;35(4):259–62.
17. Marei MK, Abdel-Meguid SH, Mokhtar SA, Rizk SA. Effect of low-energy laser application in the treatment of denture-induced mucosal lesions. *J Prosthet Dent.* 1997;77(3):256–64.
18. Maciel CM, Piva MR, Ribeiro MAG, de Santana Santos T, Ribeiro CF, Martins-Filho PRS. Methylene Blue-Mediated Photodynamic Inactivation Followed by Low-Laser Therapy versus Miconazole Gel in the Treatment of Denture Stomatitis. *J Prosthodont.* 2016;25(1):28–32.
19. Prazmo EJ, Kwaśny M, Łapiński M, Mielczarek A. Photodynamic therapy as a promising method used in the treatment of oral diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(4):799–807.
20. Javed F, Samaranayake LP, Romanos GE. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: A systematic review of currently available evidence. *Photochem Photobiol Sci.* 2014;13(5):726–34.
21. Simunović-Soskić M, Pezelj-Ribarić S, Brumini G, Glazar I, Grzić R MI. Salivary Levels of TNF- α and IL-6 in Patients with Denture. 2010;28(2):189–93.
22. Basso FG, Pansani TN, Cardoso LM, Citta M, Soares DG, Scheffel DS, et al. Epithelial cell-enhanced metabolism by low-level laser therapy and epidermal growth factor. *Lasers Med Sci.* 2018 Feb;33(2):445–9.
23. Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol 2000.* 2009;49(1):39–59.
24. Ayuso-Montero R, Torrent-Collado J L-LJ. Estomatitis protésica: puesta al día Denture stomatitis: update. *RCOE.* 2004;9(6):657–62.

Funding: None declared.

Conflict of interest: None declared.

Table 1: Characteristic of the included studies

Author and year	Type of study	Type of laser	Number of patients	Age	Gender	Type of antifungal	Application time	Follow-up time	Number or percentage of CFU/ml	Degree of mucosal inflammation	Side effects of antifungal
Afroozi B. y cols. (12) 2019	RS	PDT	56	PDT + NIS: 67.6 ± 6.1 NISTATI NA: 67.4 ± 6.1	PDT + NIS: 22 females 6 males NISTATI NA: 21 females 7 males	Nystatin	PDT: Laser type: 810nm diode laser, 30 seconds Activating agent: Indocyanine green Frequency: 2 times a week, for 15 days Nystatin: Oral drops (100,000 U) Frequency: 3 times a day, for 15 days.	60 days	PDT + NYS: T0= 78.4 ± 53.6 T15= 22.9 ± 11.1 T60= 2.2 ± 2.6 NYS: T0= 67.9 ± 40.3 T15= 35.3 ± 22.5 T60= 15.9 ± 10.5	T0= type I, type II y Type III T60= type I	YES Nausea
Alrabiah M y cols. (15) 2019	RS	PDT	36 18 PDT 18 NIS	40-60	-	Nystatin	PDT: Laser type: 660nm diode laser Activating agent: Methylene Blue, 10 minutes Frequency: 2 times a week, with 48 hours between each session Nystatin: Oral suspension (100,000 IU) Frequency: 4 times a day for 2 weeks (60 seconds and then spit out).	60 days	PDT: T0= 4.92 ± 2.13 T15= 3.72 ± 4.12 T30= 3.96 ± 4.13 T60= 3.28 ± 4.93 NYS: T0= 5.83 ± 3.31 T15= 1.87 ± 2.05 T30= 2.04 ± 3.98 T60= 3.16 ± 3.79	T0= type II Y type I T60= type I	YES Vomiting
Mima E.G. y cols. (14) 2012	RS	PDT	40	PDT 61.25 NIS: 62.45	PDT 13 females 7 males NYT 15 females 5 males	Nystatin	PDT: Laser type: 455nm diode laser Activating agent: Hematoporphyrin derivative Frequency: 3 times a week, for 15 days Nystatin: Dosage: Topical gel, 100,000 IU Frequency: 4 times a	90 days	PDT: T0= 3.73 ± 2.95 T15= 2.57 ± 3.33 T30= 3.02 ± 3.59 T60= 2.71 ± 3.45 T90= 2.14 ± 3.48 NYS: T0= 4.51 ± 3.52 T15= 0.61 ± 1.51 T30= 1.78 ± 3.32 T60= 2.77 ± 3.50	-	YES Gastrointestinal discomfort

							day, for 15 days		T90= 2.15 ± 2.84		
Maciel C.M. y cols. (18) 2016	RS	PDT LLLT	40	51.4 ± 13.8	PDT + LLLT 14 females 6 males MICONAZOL: 16 females 4 males	Miconazole	PDT-LLLT: Laser type: 660nm diode laser Photosensitizer agent: Methylene Blue 0.01% LLLT power: 100mW Frequency: 10 seconds each, 2 times a week Miconazole: Oral gel, Frequency: 4 times a day for 2 weeks.	15 days	PDT + LLLT: 40% reduction (8 out of 20). MICONAZOLE: 80% reduction (16 out of 20).	T0= type II T15= type I	NO
Marei M.K. y cols. (17) 1997	Observational studies with group control, non-randomized	LLLT	18	40-50	18 males LLLT: 6 Control: 12	Nystatin	LLLT: Laser type: 904nm laser Frequency: 90 seconds, once every two days, for 3 weeks Nystatin: Dosage: Topical gel, 100,000 IU Frequency: 4 times a day, for 15 days	30 days	LLLT: T0= 2.21 ± 0.38 T15= 1.90 ± 0.38 T30= 1.73 ± 0.95 NYSTATIN: -	-	-
Maver-Biscanin y cols. (16) 2004	RS	LLLT	70	± 65	49 females 21 males	Miconazole	LLLT: Wavelength 685nm: 10 minutes Wavelength 830nm: 5 minutes Miconazole: Oral gel, once a day for 5 consecutive days Control: No treatment PDT: Laser type: 660nm diode laser Activating agent: Methylene Blue Frequency: 2 times a week for 4 weeks Miconazole: 2% oral gel Frequency: 3 times a day for 1 month.		LLLT: 75% reduction Miconazole: 69% reduction Control: no noticeable change	T0= type II y Type III T2= Type I y Type II	-

de Senna A.M. y cols.(13) 2018	Observational studies with group control, non-randomized	PDT	36	PDT: 58.1 ± 6 MIC: 54.7 ± 7	PDT: 17 females 1 males MIC: 17 females 1 males	Miconazole	PDT: Laser type: 660nm diode laser Activating agent: Methylene Blue Frequency: 2 times a week for 4 weeks Miconazole: 2% oral gel Frequency: 3 times a day for 1 month.	30 days	PDT: T0= 1.94 ± 1.04 T30= 1.02 ± 0.71 MIC: T0= 1.89 ± 0.83 T30= 0.7 ± 0.46	T0= type II y type III T30= type I	NO
--------------------------------	--	-----	----	--------------------------------	--	------------	---	---------	---	---------------------------------------	----

RS: randomize study. PDT: photodynamic therapy. LLLT: low-level laser therapy. NYT: nystatin. MIC: miconazole

Table 2: Descriptive results of Colony Forming Units (CFU)

AUTHOR	NUMBER OF PATIENTS	LASER TREATMENT	BEFORE TTO		AFTER TTO		CFU/mL VARIATION	FOLLOW-UP (DAYS)
			Mean	SD	Mean	SD		
Afroozi B. y cols. (12)	28	PDT + NYSTATIN	78.4	53.6	2.2	2.6	76.2	60
Alrabiah M. y cols. (15)	18	PDT	4.92	2.13	3.28	4.93	1.64	60
Mima E.G. y cols. (14)	20	PDT	3.73	2.95	2.71	3.45	1.02	60
Marei M.K. y cols. (17)	6	LLLT	2.21	0.38	1.73	0.95	1.5	30
de Senna A.M. y cols. (13)	18	PDT	1.94	1.04	1.02	0.71	0.92	30
WEIGHTED MEAN TOTAL TREATMENT WITH LASER: 24.55								
AUTHOR	NUMBER OF PATIENTS	ANTIFUNGAL TREATMENT	BEFORE TTO		AFTER TTO		CFU/mL VARIATION	FOLLOW-UP (DAYS)
			Mean	SD	Mean	SD		
Afroozi B. y cols. (12)	28	NYSTATIN	67.9	40.3	15.9	10.5	52	60
Alrabiah M. y cols. (15)	18	NYSTATIN	5.83	3.31	3.16	3.79	2.67	60
Mima E.G. y cols. (14)	20	NYSTATIN	4.51	3.52	2.77	3.50	1.74	60
de Senna A.M. y cols. (13)	18	MICONAZOLE	1.89	0.83	0.7	0.46	1.19	30
WEIGHTED MEAN TOTAL ANTIFUNGAL TREATMENT: 18.57								

Table 3: Descriptive results of Colony Forming Units (CFU)

AUTHOR	NUMBER OF PATIENTS	TREATMENT	REDUCTION OF CFU/mL
Maver-Biscanin y cols. (16)	70 in total, no specific allocation mentioned for each group	LLLT	75%
Maciel C.M. y cols. (18)	20	PDT + LLLT	40%
AUTHOR	NUMBER OF PATIENTS	TREATMENT	REDUCTION OF CFU/mL
Maver-Biscanin y cols. (16)	70 in total, no specific allocation mentioned for each group	MICONAZOLE	69%
Maciel C.M. y cols. (18)	20	MICONAZOLE	80%

Table 4: Descriptive results of the clinical degree of inflammation

AUTHOR + TREATMENT	NEWTON'S CLASSIFICATION						AUTHOR + TREATMENT	NEWTON'S CLASSIFICATION					
	TYPE I		TYPE II		TYPE III			TYPE I		TYPE II		TYPE III	
	T0	T2	T0	T2	T0	T2		T0	T2	T0	T2	T0	T2
Afroozi B. y cols. (12) PDT	53.6%	100%	35.7%	0%	10.7%	0%	Afroozi B. y cols. (12) NYS	46.4%	100%	46.6%	0%	7.1%	0%
Alrabiah M. y cols. (15) PDT	0%	100%	100%	0%	0%	0%	Alrabiah M. y cols. (15) NYS	0%	100%	100%	0%	0%	0%
Maciel C.M. y cols. (18) PDT+LLLT	49.37%	80%	50.63%	20%	0%	0%	Maciel C.M. y cols. (18) MIC	0%	80%	100%	20%	0%	0%
Maver-Biscanin y cols. (16) LLLT	0%	75%	76%	25%	24%	0%	Maver-Biscanin y cols. (16) MIC	0%	69%	73%	26%	27%	5%
de Senna A.M. y cols. (13) PDT	0%	94%	62%	6%	38%	0%	de Senna A.M. y cols. (13) MIC	0%	86%	57.2%	14%	38.3%	0%
MEAN	51.49%	89.8%	64.86%	17%	24.23%	0%	MEAN	46.4%	87%	75.36%	20%	24.13%	5%

Table 5: Descriptive results of side effects produced by antifungals

AUTHOR	ANTIFUNGAL	SIDE EFFECTS
Afroozi B. y cols. (12)	NYSTATIN	YES Nausea
Alrabiah M. y cols. (15)	NYSTATIN	YES Vomiting
Mima E.G. y cols. (14)	NYSTATIN	YES Gastrointestinal discomfort
Maciel C.M. y cols. (18)	MICONAZOLE	NO
de Senna A.M. y cols. (13)	MICONAZOLE	NO

Fig 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

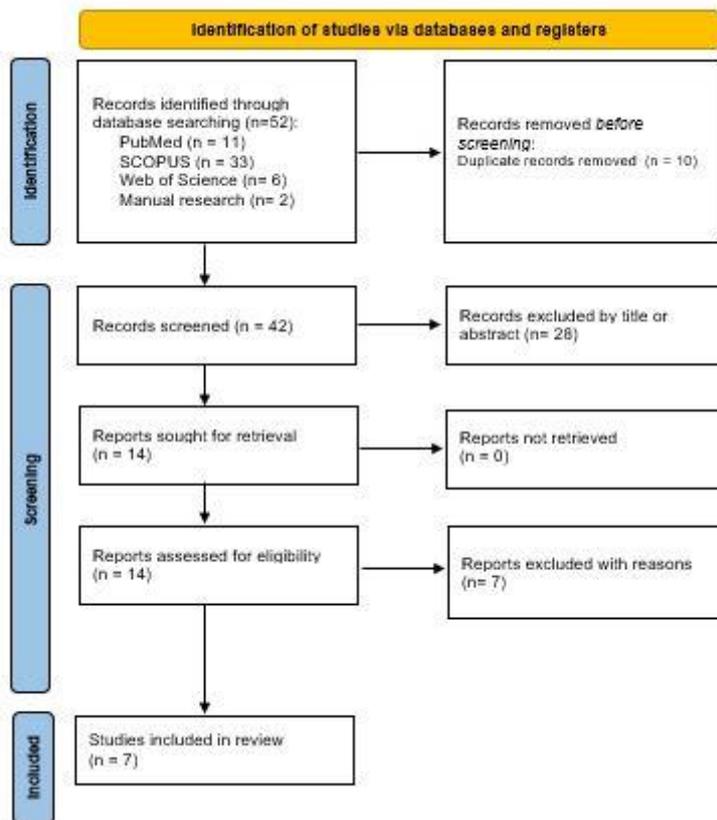


Fig. 2: Randomized studies risk of bias following Cochrane's guidelines

	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personal	Blinding outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Alrabiah y cols. 2019 (15)	+	+	-	+	+	+	?
Afroozi B. y cols. 2019 (12)	+	+	-	?	-	+	-
Mima y cols. 2012 (14)	-	?	-	-	+	?	-
Maciel y cols. 2016 (18)	+	+	-	+	-	+	-
Maver-Biscanin y cols. 2004 (16)	+	+	-	+	-	?	-

Fig. 3: Observational non randomized studies according to Newcastle-Ottawa scale-observational studies with control group non randomized.

	Case definition	Representativeness	Selection of controls	Definition of control	Comparability for main outcome	Comparability for additional factors	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment for case	Drop-out rate	Total
de Senna y cols. 2018 (13)	★	★	★	-	★	-	★	★	★	7
Marei y cols. 1997 (17)	★	★	★	-	★	-	★	★	★	7

"EFICACIA DE LA TERAPIA CON LÁSER DE BAJA INTENSIDAD (LLLT) Y TERAPIA FOTODINÁMICA (PDT) EN EL TRATAMIENTO DE LA ESTOMATITIS PROTÉSICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA"

Titulo corto: Eficacia de la terapia con láser de baja intensidad (LLLT) y terapia fotodinámica (PDT) en el tratamiento de la estomatitis protésica

Autores:

Federica Silvestri¹, Ana Candel Tomas²

*¹ Estudiantes de la Universidad Europea de Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud.
Departamento de Odontología*

*² Profesora de la Universidad Europea de Valencia. Facultad de Ciencias de la salud.
Departamento de Odontología*

Autores para correspondencia y reimpresiones:

Federica Silvestri

Calle Roterros, 12

46003 – Valencia (Spain)

federica.silvestri94mail.com

Introducción: Debido a la elevada frecuencia con que se manifiesta la estomatitis protésica (EP) asociada a *Cándida* en los pacientes portadores de prótesis y las limitaciones que presenta la terapia con antifúngicos, hace que se haya buscado una alternativa en su tratamiento con el uso de nuevas técnicas, como la terapia fotodinámica (PDT) y el láser de baja intensidad (LLLT). El objetivo fue evaluar la disminución de las unidades formadoras de colonias de *Cándida* (CFU/mL), así como el cambio en el grado clínico de la inflamación de la mucosa entre los diferentes tratamientos y analizar cuáles son los efectos secundarios más frecuentes de los antifúngicos.

Material y método: Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science sobre la comparativa en el tratamiento de la EP realizado con PDT y/o LLLT y tratamiento antifúngico hasta diciembre 2022.

Resultados: De 52 artículos potencialmente elegibles, 7 cumplieron con los criterios de inclusión: 4 estudios sobre PDT y antifúngicos, 2 sobre LLLT y antifúngicos y 1 realizaba una comparativa entre los tres tratamientos. En el grupo tratado con láseres, la media de la disminución de CFU/mL fue de 24.55 CFU/ml, el grado clínico de la inflamación pasó de 51.49% a 89.8% en el Tipo I (clasificación de Newton) y ninguno reportó efectos secundarios. Para el grupo tratado con terapia antifúngica, la media de la disminución de CFU/mL fue de 18.57 CFU/mL, el grado clínico de la inflamación pasó de 46.4% a 86% en el Tipo I y algunos reportaron efectos secundarios como náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

Conclusión: A pesar de las limitaciones, la PDT y LLLT parecen conseguir una mayor eficacia en la disminución de CFU/mL, una disminución de la inflamación más rápida y sin efectos secundarios a largo plazo respecto a la terapia antifúngica convencional.

Palabras claves: terapia con láser de baja intensidad, terapia fotodinámica, estomatitis protésica, terapia antifúngica

Introducción

La estomatitis protésica (EP) es una de las lesiones orales más comunes entre los portadores de prótesis removibles. Eritema, edema e inflamación de la mucosa palatina son los signos y síntomas clínicos más frecuentes de la EP y pueden no diagnosticarse o tratarse a tiempo (1). La causa exacta de la EP no está clara, pero está íntimamente asociada a una higiene bucal deficiente y al uso continuado de prótesis dentales. La *Cándida albicans* es el microorganismo más potente asociado a la EP y se encuentra principalmente en las superficies posteriores de la lengua, las mucosas y las superficies de las prótesis dentales (2). El tratamiento convencional de la infección fúngica del EP consiste en el uso de fármacos antifúngicos tópicos y/o sistémicos, que no están exentos de efectos secundarios (3). Estos efectos secundarios pueden agravarse con el uso a largo plazo para superar las recidivas de la EP. Además, el uso prolongado puede favorecer el desarrollo de cepas resistentes de microorganismos. En general, aún no se ha sugerido un tratamiento óptimo, pero el uso de nuevas tecnologías y técnicas contemporáneas puede proporcionar estrategias eficaces. Pueden proporcionar métodos de tratamiento seguros, eficaces y fáciles de usar sin las desventajas de los fármacos antifúngicos tópicos o sistémicos (3–5). La terapia con láser de baja intensidad (LLLT) y la terapia antimicrobiana fotodinámica (PDT) con diferentes longitudes de onda o tintes fotosensibles son métodos contemporáneos (6). Dado que la mayoría de las lesiones de la EP están causadas por candidiasis superficial, estas suelen estar accesibles a los fotones del láser. La principal ventaja de utilizar LLLT o PDT, frente a los tratamientos tópicos o sistémicos, es que no es necesario mantener un nivel elevado de aplicaciones. La LLLT y la PDT también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones recurrentes causadas por *Cándida* resistentes (7–9). El objetivo de la presente revisión sistemática fue de revisar de forma sistemática la siguiente pregunta: ¿ En los pacientes con estomatitis protésica asociada a candidiasis oral, el tratamiento mediante laser de baja intensidad (LLLT) o terapia fotodinámica (PDT) obtiene una mayor eficacia en la disminución de los CFU (unidades formadoras de colonias de *Cándida*) del hongo *Cándida* respecto al tratamiento convencional con terapia antifúngica ? Para ello se evaluaron, en primer lugar, la disminución de CFU/mL en los pacientes tratados con las tres diferentes metodologías de tratamientos, y, en segundo lugar, la variación del grado clínico de la inflamación según la clasificación de Newton y, por último, las posibles

complicaciones que pueden generarse en el tratamiento con antifúngicos convencionales.

Material y métodos

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (10).

- Pregunta PICO:

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO:

P (población): Pacientes con estomatitis protésica asociada a candidiasis oral

I (intervención): Tratamiento de la estomatitis protésica mediante laser de baja intensidad (LLLT) o terapia fotodinámica (PDT)

C (comparación): Tratamiento convencional con terapia antifúngica

O (resultados):

- O1: Disminución de los CFU/ml del hongo *Cándida*
- O2: Cambio clínicos de la inflamación
- O3: Efectos secundarios de los tratamientos convencionales con antifúngicos

- Criterios de elegibilidad:

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de estudio:** Ensayo clínicos aleatorizados, estudios de cohorte, estudio de casos y controles, investigación clínica; Número de participantes ≥ 5 pacientes; Publicaciones en inglés, español o italiano; Publicados hasta diciembre de 2022.
- **Tipo de pacientes:** Pacientes que presentan estomatitis protésica asociada a candidiasis oral.
- **Tipo de intervención:** Tratamiento de la estomatitis protésica mediante laser de baja intensidad (LLLT) o terapia fotodinámica (PDT), con seguimiento mínimo de 15 días tras el tratamiento.

- **Tipo de control:** Tratamiento domiciliario con antifúngicos convencionales llevado a cabo por los pacientes.
- **Tipo de variables de resultados:** Estudios que proporcionaran datos que están relacionados con los CFU/ml y *Cándida*. Como variables secundarias: cambios

clínicos de la inflamación segundo la clasificación de Newton 1962, efectos secundarios que produce la terapia con antifúngicos convencional a largo plazo.

Los criterios de exclusión fueron: casos clínicos, metanálisis, revisiones sistemáticas, a propósito de un caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos, estudios en animales, estudios con resultados incompletos. Además, los estudios que no utilizaban el tratamiento con antifúngicos como comparación.

No se impusieron restricciones según el año de publicación. Cuando fue necesario, se estableció contacto con los autores para aclarar la información que faltaba.

- **Fuentes de información y estrategia de búsqueda:**

Se ha llevado a cabo una búsqueda automatizada en tres principales bases de datos (PubMed, Scopus y Web of science) con las siguientes palabras claves: “denture stomatitis”, “denture stomatitides”, “oral candidiasis”, “low-level laser therapy”, “low-level light therapy”, “laser therapy”, “laser”, “photodynamic therapies”, “photochemotherapy”, “antifungal agents”, “topical administration”, “disinfectants”, “clinical success”, “healing”, “prodromal symptoms”, “signs”, “symptoms”, “wound healing”. Las palabras clave fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR Y NOT, así como los términos controlados (“MeSH” para PubMed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en PubMed fue la siguiente: (“stomatitis, denture”[MeSH Terms] OR “stomatitis, denture”[MeSH Terms] OR “candidiasis, oral”[MeSH Terms]) AND (“low level light therapy”[MeSH Terms] OR “laser therapy”[MeSH Terms] OR “low level light therapy”[MeSH Terms] OR “lasers”[MeSH Terms] OR “photochemotherapy”[MeSH Terms] OR “photochemotherapy”[MeSH Terms]) AND (“antifungal agents”[MeSH Terms] OR “antifungal agents”[MeSH Terms] OR “administration, topical”[MeSH Terms] OR “disinfectants”[MeSH Terms])). Filters: English, Italian, Spanish, Humans.

La búsqueda en SCOPUS fue la siguiente: ((ALL("denture stomatitis") OR ALL("denture stomatitides") OR TITLE-ABS-KEY("oral candidiasis"))) AND ((ALL("low level laser therapy") OR ALL("low level light therapy") OR ALL("laser therapy") OR ALL("photodynamic therapies ") OR ALL("photochemotherapy"))) AND ((ALL("antifungal agents") OR ALL("topical administration") OR ALL("disinfectants"))) AND ((ALL("clinical success") OR ALL(healing) OR ALL("signs and symptoms"))). Filters: English, Italian, Spanish, Humans.

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente: ((TS=("denture stomatitis" (Topic) or "denture stomatitides" (Topic) or "oral candidiasis" (Topic)) AND TS=("low-level laser therapy" (Topic) or "low-level light therapy" (Topic) or "laser therapy" (Topic) or "laser" (Topic) or "photodynamic therapies" (Topic) or "photochemotherapy" (Topic)) AND TS=("antifungal agents" (Topic) or "administration, topical" (Topic) or "disinfectants" (Topic)) Filters: English, Italian, Spanish, Humans.

Con la finalidad de identificar e incluir cualquier estudio elegible que podría haberse perdido en la búsqueda inicial, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios.

Por otro lado, se llevó a cabo una búsqueda manual de los artículos científico de las siguientes revistas odontológicas: *Journal of Dental Research*, *Dental Materials*, *Journal of Prosthodontic Research*, *Journal of Dentistry*, *Journal of evidence-Based Dental Practice*, *Journal of Oral Microbiology*, *Journal of Prosthodontics Oral Dideases*, *Journal of Advanced Prosthodontics*.

Por último, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente notables para el análisis. Los estudios duplicados fueron eliminados de la revisión.

- **Proceso de selección de datos:**

Se realizó un proceso de selección en tres fases. La selección de los estudios fue llevada a cabo por un solo revisor (FS). En la primera fase se filtró por los títulos con el objetivo de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda fase se hizo el cribado por los resúmenes y se seleccionó según el tipo de estudio, el número de pacientes, tipo de intervención y variables de resultado. En la tercera fase se filtró según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

- **Extracción de datos:**

La información fue extraída de los diferentes estudios y se puso en tablas según: autores con el año de publicación, tipo de estudio (investigación clínica, prospectivo, randomizado controlado, series de casos), tipo de laser utilizado (LLLT o PDT), número de pacientes, edad, sexo, tipo de antifúngico, tiempo de aplicación, tiempo de seguimiento, numero o porcentaje de CFU/ml antes y después del tratamiento, grado de inflamación de la mucosa (clasificación de Newton 1962), efectos adversos de los antifúngicos (sí, no, y en caso afirmativo cual).

- **Valoración de calidad:**

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (FS) con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideraras de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios.

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (11); se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas > 6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6.

- **Síntesis de datos:**

Los datos globales de las variables recogidas se presentaron en función del grupo de estudio (terapia con láser de baja intensidad versus terapia fotodinámica). Se realizaron cálculos descriptivos de medias, desviaciones estándar y rangos mínimos y máximos.

Puesto que las muestras de estudio tienen diferentes tamaños se realizó una media ponderada.

Resultados:

- Selección de estudios:

Se obtuvieron un total de 52 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline – PubMed (n= 11), SCOPUS (n= 33) y la Web of Science (n= 6). Además, se obtuvo 2 estudios adicionales a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 14 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 7 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1).

- Análisis de las características de los estudios revisados:

De los 7 artículos incluidos en la presente revisión, 4 artículos describían los efectos del tratamiento de la estomatitis protésica mediante el uso de la terapia fotodinámica y antifúngicos (12–15), 2 mediante el uso solo de láser de baja intensidad y antifúngicos (16,17) y 1 realizaba una comparativa entre las dos terapias (fotodinámica y láser de baja intensidad) con la terapia antifúngica (miconazol) (18). 5 artículos fueron controlados aleatorizados (12,14–16,18) y 2 fueron estudios prospectivos (13,17). En los estudios randomizados el paciente fue la unidad de asignación al azar. Se trataron un total de 296 pacientes: 104 pacientes tratados solo con la terapia fotodinámica, 6 solo con láser de baja intensidad, 20 con las dos técnicas y 104 con tratamiento antifúngico convencional. En todos los estudios se analizaba el tratamiento de la estomatitis protésica con láser de baja potencia o terapia fotodinámica.

De las dos técnicas la más utilizada fue la terapia fotodinámica y el antifúngico más empleado como control fue la nistatina. Solo en 2 estudios se utilizó el miconazol como comparación (13,14). El tratamiento con láser se llevó a cabo en las clínicas dentales mientras que, los grupos tratados con antifúngico, tenían que hacer el tratamiento en casa. Dos estudios tenían un tiempo de seguimiento de 60 días y 30 días, un estudio tenía 15 días de seguimiento y otro 90 días (Tabla1).

- **Evaluación de la calidad metodológica:**

Para los estudios randomizados, un alto riesgo de sesgo fue considerado en los 5 estudio (Fig 2). Para los estudios observacionales no randomizados, 2 fueron considerados de bajo riesgo de sesgo (Fig 3). El sesgo de detección (cegamiento del personal, pacientes y evaluadores) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo.

- **Síntesis de resultados:**

Colony Forming Units (CFU)

La variación media de los CFU en los pacientes tratados con láser fue de 24.55 CFU/mL con una variación de 0.92 CFU/mL (13) a 76.2 CFU/mL (12). Los pacientes que fueron tratados solo con PDT o LLLT tenían una variación entre el 0.92 CFU/mL (13) y el 1.64 CFU/mL (15). Los valores más altos de disminución de CFU fueron de 76.2 CFU/mL (12), en pacientes tratados con terapia fotodinámica (láser a diodo con una longitud de onda de 810nm y como agente activador usaron el verde indocianina) junto con nistatina. La variación de CFU/mL más baja fue de 0.92 CFU/mL (láser a diodo con longitud de onda de 660nm y como agente activador azul metileno) (13). En los estudios donde los pacientes fueron tratados con antifúngico (nistatina o miconazol), la variación media de CFU fue de 18.57 CFU/mL, con una variación de 1.19 CFU/mL (13) a 52 CFU/mL (12). La disminución de CFU más alto fue de 52 CFU/mL (nistatina forma de gotas orales (100000 U)) (12). La variación de CFU/mL más baja fue de 1.19 CFU/mL (miconazol 2% en forma de gel oral) (13) (Tabla 2 y Tabla 3)

Grado clínico de la inflamación

5 estudios informaron sobre el grado clínico de la inflamación producido por la estomatitis protésica (12,13,15,16,18). En todos los estudios el grado de la inflamación disminuye después del tratamiento, pasando a tener casi ningún porcentaje de inflamación grado clínico tipo III al final del tratamiento.

Después del tratamiento con el láser, PDT o LLLT, se ha pasado desde un 51.49%, 64.8% y 24.2% para el tipo I, tipo II y Tipo III respectivamente a un 89.8%, 17% para el tipo I, tipo II y ningún grado tipo III (12,13,15,16,18). En los pacientes tratados con antifúngicos se ha pasado desde un 46.4%, 75.36% y 24.13% para el tipo I, tipo II y Tipo III

respectivamente, a un 87%, 20% y 5% para el tipo I, tipo II y Tipo III (12,13,15,16,18) (Tabla 4).

Efectos secundarios

5 estudios informaron sobre los efectos secundario producidos por la terapia con antifúngicos (12–14,18,19). De estos, 3 estudios informaron que los pacientes tratados con nistatina presentaron efectos secundarios como náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales (12,14,15). Los otros 2 estudios donde se ha utilizado miconazol, no reportaron efectos secundarios (13,18) (Tabla 5).

Discusión:

Colony forming units (CFU)

Los resultados de esta revisión sistemática revelaron una mayor disminución de CFU en los pacientes tratados o con PDT o con LLLT. Estos concuerdan con lo reportado en otras revisiones sistemáticas (7,20,21). Davoudi y cols. (7) reportaron un éxito del 80% en la disminución de CFU/mL en los pacientes tratados con láser a diodo de longitud de onda de 660nm. Javed y cols. (20) reportaron un éxito de casi el 90% en la reducción de CFU/mL en los pacientes tratados con láser a diodo tanto a longitud de onda de 660nm como a 455nm. Simunovic-Soskic y cols. (21) reportaron un éxito del 89% en la reducción de CFU/mL en los pacientes tratados con láser de baja intensidad a longitud de onda de 830nm. Estos resultados podrían atribuirse a que en el tratamiento tanto fotodinámico como el de baja intensidad, se ven afectadas las unidades formadoras de colonias de *Cándida* no solo de la mucosa del paladar, sino de la lengua que también hace de reservorio de los hongos y, esto, de igual manera, puede explicar porque estos tratamientos tienen más efectividad (14).

Grado clínico de la inflamación

Los resultados de la presente revisión sistemática revelaron que, tanto los pacientes tratados con terapia fotodinámica o láser de baja intensidad como los tratados con terapia antifúngica convencional, presentan una reducción del grado de la inflamación. La diferencia entre los dos tipos de tratamiento es que, los pacientes tratados con láseres, presentan una reducción de la inflamación y una disminución del eritema más

rápido que los tratados con antifúngicos. Estos resultados concuerdan con lo publicado en otras revisiones sistemáticas (7,22). Davoudi y cols. (7) reportaron una disminución de la inflamación similar entre los diferentes tratamientos, evidenciando pero, una mayor eficacia del láser de baja intensidad respecto a la terapia fotodinámica (75% PDT, 78% nistatina, 84% LLLT). Basso y cols. (22) reportaron los efectos significativos de la LLLT sobre la migración y proliferación de los fibroblastos gingivales, ayudando en la reducción de la inflamación de la mucosa. Estos resultados podrían explicarse porque, el mecanismo de inactivación de los hongos en la terapia fotodinámica o en la terapia con el láser de baja intensidad, es diferente del asociado a los agentes antifúngicos (7–9).

Efectos secundarios

Los resultados de la presente revisión sistemática revelaron que, en los 3 estudios donde se manifestaron los efectos secundarios, los pacientes eran tratados con nistatina y experimentaron náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales (12,14,15). A favor de estos resultados tenemos el estudio de Epstein y cols. (5) que confirman efectos secundarios como náuseas, vómito y diarrea. También en el estudio de MacFarlane y Samaranayake (23) se pueden apreciar efectos adversos cuando, los antifúngicos se utilizan durante más de 15 días. Estos resultados podrían explicarse porque la absorción de los antifúngicos, aunque no es para todos en la vía gastrointestinal, si el tratamiento dura mucho en el tiempo, se pueden producir efectos sistémicos adversos (24).

Bibliografía:

1. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and Etiology of Denture Stomatitis. J Prosthodont. 2011;20(4):251–60.
2. Barbeau J, Séguin J, Goulet JP, De Koninck L, Avon SL, Lalonde B, et al. Reassessing the presence of Candida albicans in denture-related stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;95(1):51–9.
3. Lyu X, Zhao C, Yan ZM, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: A systematic review and meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2016;10:1161–71.
4. Epstein JB, Pearsall NN, Truelove EL. Oral candidiasis: Effects of antifungal

- therapy upon clinical signs and symptoms, salivary antibody, and mucosal adherence of *Candida albicans*. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1981;51(1):32–6.
5. Epstein JB. Oral and pharyngeal candidiasis. Topical agents for management and prevention. *Postgrad Med.* 1989;85(5):257–69.
 6. Tellez NC, Pérez LY, Rodríguez J, Travieso M, López MN. Efectividad del tratamiento con radiación láser de baja potencia en la estomatitis aftosa recurrente TT - Effectiveness of the treatment with low-level laser radiation in recurrent aphthous stomatitis. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río.* 2013;17(5):40–50.
 7. Davoudi A, Ebadian B, Nosouhian S. Role of laser or photodynamic therapy in treatment of denture stomatitis: A systematic review. *J Prosthet Dent.* 2018;120(4):498–505.
 8. Ríos J, Alejandra M, Breeddy C, Fernanda M, Villavicencio G, Ruben P, et al. Terapia fotodinámica antimicrobiana sobre *Candida albicans* en superficies acrílicas de prótesis dentales. Estudio in vitro. *Rev Eugenio Espejo.* 2022;16(3):72–82.
 9. Piksa M, Lian C, Samuel IC, Pawlik KJ, Samuel IDW, Matczyszyn K. The role of the light source in antimicrobial photodynamic therapy. *Chem Soc Rev.* 2023;52(5):1697–722.
 10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372.
 11. Óscar M, Muñoz ÁJ, Ruiz • Bogotá DC, Mauricio Ó, Álvaro J, Ruiz J, et al. Systematic reviews for the evaluation of interventions that include non-randomized studies Methodological considerations. *ActA Médica Colomb.* 2018;43:100–6.
 12. Afroozi B, Zomorodian K, Lavaee F, Zare Shahrabadi Z, Mardani M. Comparison of the efficacy of indocyanine green-mediated photodynamic therapy and nystatin therapy in treatment of denture stomatitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;27:193–7.
 13. de Senna AM, Vieira MMF, Machado-de-Sena RM, Bertolin AO, Núñez SC, Ribeiro MS. Photodynamic inactivation of *Candida ssp.* on denture stomatitis. A clinical trial involving palatal mucosa and prosthesis disinfection. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;22:212–6.
 14. Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EMS, Colombo AL, Bagnato VS,

et al. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: A randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(10):E380–8.

15. Alrabiah M, Alsaahaf A, Alofi RS, Al-Aali KA, Abduljabbar T, Vohra F. Efficacy of photodynamic therapy versus local nystatin in the treatment of denture stomatitis: A randomized clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;28:98–101.

16. Maver-Biscanin M, Mravak-Stipetic M, Jerolimov V, Biscanin A. Fungicidal effect of diode laser irradiation in patients with denture stomatitis. *Lasers Surg Med.* 2004;35(4):259–62.

17. Marei MK, Abdel-Meguid SH, Mokhtar SA, Rizk SA. Effect of low-energy laser application in the treatment of denture-induced mucosal lesions. *J Prosthet Dent.* 1997;77(3):256–64.

18. Maciel CM, Piva MR, Ribeiro MAG, de Santana Santos T, Ribeiro CF, Martins-Filho PRS. Methylene Blue-Mediated Photodynamic Inactivation Followed by Low-Laser Therapy versus Miconazole Gel in the Treatment of Denture Stomatitis. *J Prosthodont.* 2016;25(1):28–32.

19. Prazmo EJ, Kwaśny M, Łapiński M, Mielczarek A. Photodynamic therapy as a promising method used in the treatment of oral diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(4):799–807.

20. Javed F, Samaranayake LP, Romanos GE. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: A systematic review of currently available evidence. *Photochem Photobiol Sci.* 2014;13(5):726–34.

21. Simunović-Soskić M, Pezelj-Ribarić S, Brumini G, Glazar I, Grzić R MI. Salivary Levels of TNF- α and IL-6 in Patients with Denture. 2010;28(2):189–93.

22. Basso FG, Pansani TN, Cardoso LM, Citta M, Soares DG, Scheffel DS, et al. Epithelial cell-enhanced metabolism by low-level laser therapy and epidermal growth factor. *Lasers Med Sci.* 2018 Feb;33(2):445–9.

23. Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol 2000.* 2009;49(1):39–59.

24. Ayuso-Montero R, Torrent-Collado J L-LJ. Estomatitis protésica: puesta al día Denture stomatitis: update. *RCOE.* 2004;9(6):657–62.

Financiamiento: ninguno declarado

Conflicto de interés: ninguno declarado

Tabla 1: Características de los estudios incluidos

Autor y año	Tipo de estudio	Tipo de láser	Número de pacientes	Edad	Sexo	Tipo de antifúngico	Tiempo de aplicación	Tiempo de seguimiento	Numero o porcentaje de CFU/ml	Grado de inflamación de la mucosa	Efecto adverso de los antifúngicos
Afrooz B. y cols. (12) 2019	ECA	PDT	56	PDT + NIS: 67.6 ± 6.1 NISTATINA: 67.4 ± 6.1	PDT + NIS: 22 mujeres 6 hombres NISTATINA: 21 mujeres 7 hombres	Nistatina	PDT: Laser a diodo 810 nm durante 30 segundos Agente activador verde indocianina 2 veces a la semana, durante 15 días Nistatina: Gotas orales (100000 U) 3 veces al día/15 días	60 días	PDT + NIS: T0= 78.4 ± 53.6 T15= 22.9 ± 11.1 T60= 2.2 ± 2.6 NIS: T0= 67.9 ± 40.3 T15= 35.3 ± 22.5 T60= 15.9 ± 10.5	T0= tipo I, tipo II y Tipo III T60= tipo I	SI Náuseas
Alrabiah M y cols. (15) 2019	ECA	PDT	36 18 PDT 18 NIS	40-60	-	Nistatina	PDT: Laser a diodo 660 nm Agente activador azul metileno 10 minutos, 2 veces a la semana, con 48	60 días	PDT: T0= 4.92 ± 2.13 T15= 3.72 ± 4.12 T30= 3.96 ± 4.13 T60= 3.28 ± 4.93 NIS:	T0= tipo II Y tipo I T60= tipo I	SI Vómito

							horas entre una sesión y la otra		T0= 5.83 ± 3.31 T15= 1.87 ± 2.05 T30= 2.04 ± 3.98 T60= 3.16 ± 3.79		
							Nistatina: suspensión oral (100.000 IU) 4 veces al día durante 2 semanas (60 segundos y escupir)				
Mima E.G. y cols. (14) 2012	ECA	PDT	40	PDT 61.25 NIS: 62.45	PDT 13 mujeres 7 hombres NYT 15 mujeres 5 hombres	Nistatina	PDT: Laser a diodo 455nm Agente activador derivado de la hemato porfirina 3 veces a la semana , durante 15 días Nistatina: (100.000 IU gel tópico) 4 veces al día durante 15 días	90 días	PDT: T0= 3.73 ± 2.95 T15= 2.57 ± 3.33 T30= 3.02 ± 3.59 T60= 2.71 ± 3.45 T90= 2.14 ± 3.48 NIS: T0= 4.51 ± 3.52 T15= 0.61 ± 1.51 T30= 1.78 ± 3.32 T60= 2.77 ± 3.50 T90= 2.15 ± 2.84	-	SI Molestias gastrointestinales
Maciel C.M.	ECA	PDT LLLT	40	51.4 ± 13.8	PDT + LLLT	Miconazol	PDT-LLLT:	15 días	PDT + LLLT:	T0= tipo II	NO

y cols. (18) 2016					14 mujeres 6 hombres MICO NAZOL: 16 mujeres 4 hombres		Laser diodo 660nm Agente fotosensibilizador azul metileno 0.01% LLLT 100mW 10 segundos cada uno/2 veces a la semana Miconazol: gel oral, 4 veces al día durante 2 semanas		Disminución 40% (8 sobre 20) MICO NAZOL : Disminución 80% (16 sobre 20)	T15= tipo I	
Marei M.K. y cols. (17) 1997	Observacionales con grupo control, no randomizado	LLLT	18	40-50	18 hombres LLLT: 6 Control: 12	Nistatina	LLLT: Laser 904nm 90 segundos una vez cada dos días, durante 3 semanas Nistatina: (100.000 IU gel tópico) 4 veces al día durante 15 días	30 días	LLLT: T0= 2.21 ± 0.38 T15= 1.90 ± 0.38 T30= 1.73 ± 0.95 NISTATINA: -	-	-
Maver-Biscanin y	ECA	LLLT	70	± 65	49 mujeres	Miconazol	LLLT longitud de onda 685nm:		LLLT: Disminución del 75%	T0= tipo II y Tipo III	-

cols. (16) 2004					21 homb res		10 minutos LLLT longitud de onda 830nm: 5 minutos Miconazol: gel oral, 1 vez al día por 5 días consecutivos Control: no tratamiento		Miconazol: Disminución del 69% Control: ningún cambio apreciable	T2= Tipo I y Tipo II	
de Senna A.M. y cols.(13) 2018	Observaciones con grupo control, no randomizado	PDT	36	PDT: 58.1 ± 6 MIC: 54.7 ± 7	PDT: 17 mujeres 1 hombre MIC: 17 mujeres 1 hombres	Miconazol	PDT: Laser diodo 660 nm Agente activado azul metileno 2 veces a la semana durante 4 semanas Miconazol: gel oral 2% 3 veces al día durante 1 mes	30 días	PDT: T0= 1.94 ± 1.04 T30= 1.02 ± 0.71 MIC: T0= 1.89 ± 0.83 T30= 0.7 ± 0.46	T0= tipo II y tipo III T30= tipo I	NO

ECA: estudio controlado aleatorizado. PDT: terapia fotodinámica. LLLT: terapia con láser de baja intensidad. NIS: nistatina. MIC: miconazol

Tabla 2: Resultados descriptivos de Colony Forming Units (CFU)

AUTOR	NUMERO PACIENTES	TRATAMIENTO LASER	ANTES TTO		DESPUES TTO		VARIACIÓN DE CFU/mL	SEGUIMIENTO (DÍAS)
			Mediana	SD	Mediana	SD		
Afroozi B. y cols. (12)	28	PDT + NISTATINA	78.4	53.6	2.2	2.6	76.2	60
Alrabiah M. y cols. (15)	18	PDT	4.92	2.13	3.28	4.93	1.64	60
Mima E.G. y cols. (14)	20	PDT	3.73	2.95	2.71	3.45	1.02	60
Marei M.K. y cols. (17)	6	LLLT	2.21	0.38	1.73	0.95	1.5	30
de Senna A.M. y cols. (13)	18	PDT	1.94	1.04	1.02	0.71	0.92	30
TOTAL MEDIA PONDERADA TRATAMIENTO CON LÁSER: 24.55								
AUTOR	NUMERO PACIENTES	TRATAMIENTO ANTIFUNGICO	ANTES		DESPUES		VARIACIÓN DE CFU/mL	SEGUIMIENTO (DÍAS)
			Mediana	SD	Mediana	SD		
Afroozi B. y cols. (12)	28	NISTATINA	67.9	40.3	15.9	10.5	52	60
Alrabiah M. y cols. (15)	18	NISTATINA	5.83	3.31	3.16	3.79	2.67	60
Mima E.G. y cols. (14)	20	NISTATINA	4.51	3.52	2.77	3.50	1.74	60
de Senna A.M. y cols. (13)	18	MICONAZOL	1.89	0.83	0.7	0.46	1.19	30
TOTAL MEDIA PONDERADA TRATAMIENTO CON ANTIFÚNGICO: 18.57								

Tabla 3: Resultados descriptivos de la Colony Forming Units (CFU)

AUTOR	NUMERO DE PACIENTES	TRATAMIENTO	DISMINUCIÓN CFU/mL
Maver-Biscanin y cols. (16)	70 en total, no especifica cuantos en cada grupo.	LLLT	75%
Maciel C.M. y cols. (18)	20	PDT + LLLT	40%
AUTOR	NUMERO DE PACIENTES	TRATAMIENTO	DISMINUCIÓN CFU/mL
Maver-Biscanin y cols. (16)	70 en total, no especifica cuantos en cada grupo.	MICONAZOL	69%
Maciel C.M. y cols. (18)	20	MICONAZOL	80%

Tabla 4: Resultados descriptivos del grado clínico de la inflamación

AUTOR + TRATAMIE NTO	CLASIFICACIÓN DE NEWTON						AUTOR + TRATAMIE NTO	CLASIFICACIÓN DE NEWTON					
	TIPO I		TIPO II		TIPO III			TIPO I		TIPO II		TIPO III	
	T0	T2	T0	T2	T0	T2		T0	T2	T0	T2	T0	T2
Afroozi B. y cols.(12) PDT	53.6 %	100 %	35.7 %	0	10.7 %	0	Afroozi B. y cols. (12) NIS	46.4 %	100 %	46.6 %	0	7.1%	0
Alrabiah M. y cols. (15) PDT	0	100 %	100%	0	0	0	Alrabiah M. y cols. (15) NIS	0	100 %	100%	0	0	0
Maciel C.M. y cols. (18) PDT+LLLT	49.3 7%	80%	50.6 3%	20 %	0	0	Maciel C.M. y cols. (18) MIC	0	80 %	100%	20 %	0	0
Maver-Biscanin y cols. (16) LLLT	0	75%	76%	25 %	24%	0	Maver-Biscanin y cols. (16) MIC	0	69 %	73%	26 %	27%	5 %
de Senna A.M. y cols. (13) PDT	0	94%	62%	6%	38%	0	de Senna A.M. y cols. (13) MIC	0	86 %	57.2 %	14 %	38.3 %	0
MEDIA	51.4 9%	89.8 %	64.8 6%	17 %	24.2 3%	0 %	MEDIA	46.4 %	87 %	75.3 6%	20 %	24.1 3%	5 %

Tabla 5: Resultados descriptivo de los efectos secundarios producido por antifúngicos

AUTOR	ANTIFÚNGICO	EFECTOS SECUNDARIOS
Afroozi B. y cols. (12)	NISTATINA	SI Náusea
Alrabiah M. y cols. (15)	NISTATINA	SI Vomito
Mima E.G. y cols. (14)	NISTATINA	SI Molestia gastrointestinales
Maciel C.M. y cols. (18)	MICONAZOL	NO
de Senna A.M. y cols. (13)	MICONAZOL	NO

Fig 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

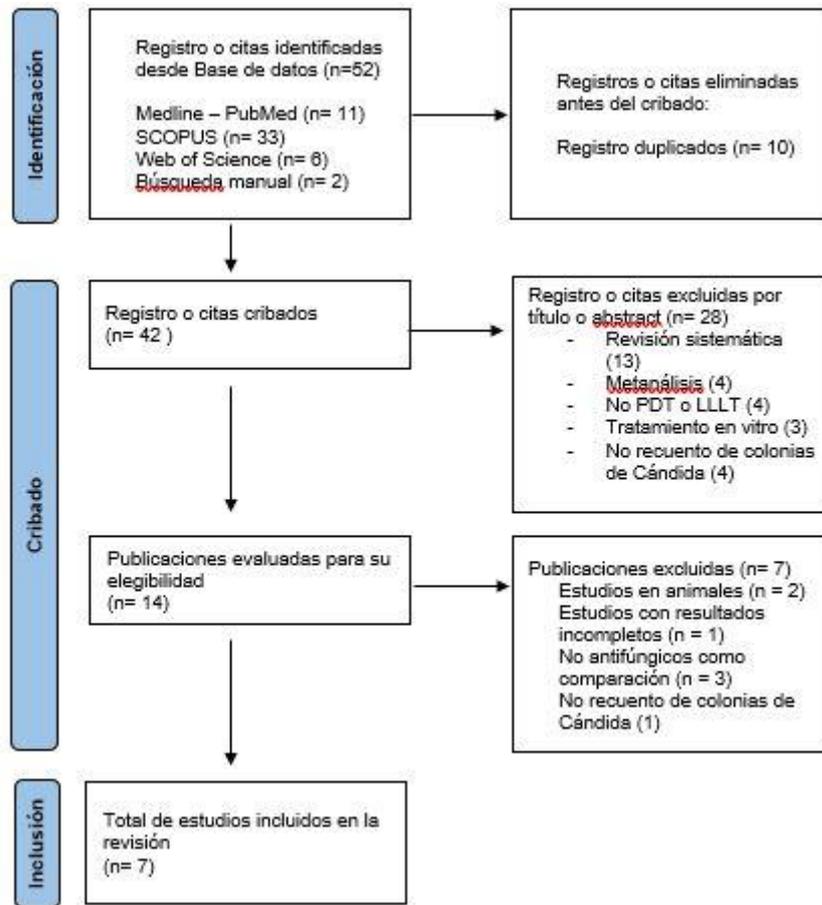


Fig 2: medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamientos participantes y personal (sesgo de detección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Alrabiah y cols. 2019 (15)	+	+	-	+	+	+	?
Afrooz B. y cols. 2019 (12)	+	+	-	?	-	+	-
Mima y cols. 2012 (14)	-	?	-	-	+	?	-
Maciel y cols. 2016 (18)	+	+	-	+	-	+	-
Maver-Biscanin y cols. 2004 (16)	+	+	-	+	-	?	-

Fig 3: Medición del riesgo de sesgo de los estudio observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
de Senna y cols. 2018 (13)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Marei y cols. 1997 (17)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7