



**UNIVERSIDAD DE TALCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**

**ANTIFÚNGICOS CONVENCIONALES Y TERAPIAS ALTERNATIVAS O  
COMPLEMENTARIAS PARA LA CANDIDIASIS ORAL: REVISIÓN  
NARRATIVA**

*Conventional antifungals and alternative or complementary therapies for oral  
candidiasis: A narrative review*

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: CAROLINA PAZ BREVIS PALMA**

**DANIELA ALEJANDRA CARRASCO JORQUERA**

**PROFESOR GUÍA: TM. DRA. WENDY KARINA DONOSO TORRES**

**PROFESOR INFORMANTE: DRA. SONIA VASQUEZ IBARRA**

**TALCA - CHILE**

**2020**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

## INFORMACIONES CIENTÍFICAS DE LA PROFESORA GUÍA

<b>Nombre</b>
WENDY KARINA DONOSO TORRES
<b>ORCID</b>
<a href="https://orcid.org/0000-0003-4734-2481">https://orcid.org/0000-0003-4734-2481</a>
<b>Google Scholar</b>
<a href="https://scholar.google.es/citations?user=DYEg1kQAAAAJ&amp;hl=es&amp;oi=ao">https://scholar.google.es/citations?user=DYEg1kQAAAAJ&amp;hl=es&amp;oi=ao</a>
<b>Correo electrónico</b>
<a href="mailto:wdonoso@utalca.cl">wdonoso@utalca.cl</a>

## DEDICATORIA

*Dedicada en forma especial a nuestros padres y hermanos por el apoyo constante, consejos y aliento que nos brindaron durante nuestros años de formación profesional, para culminar con éxito esta gran etapa en nuestras vidas.*

Carolina y Daniela

## AGRADECIMIENTOS

A nuestros padres y hermanos, por cuidarnos y apoyarnos incondicionalmente en los momentos de fragilidad y felicidad.

A nuestros familiares, que con paciencia estuvieron dispuestos a formar parte de nuestro proceso de aprendizaje clínico.

A nuestras amigas, que nos acompañaron en todo el proceso como verdaderas hermanas, haciendo de los momentos difíciles un aprendizaje y de los buenos grandes recuerdos y experiencias.

A nuestra docente guía la TM. Wendy Donoso, por su disposición a guiarnos en este proyecto, por su dedicación, amabilidad y por siempre darnos consejos de vida en este contexto de pandemia, donde las relaciones interpersonales son difíciles.

A los docentes y administrativos, que nos entregaron las herramientas para desenvolvemos como profesionales de salud con calidad humana, poniendo siempre énfasis en el respeto a nuestros pacientes y colegas.

Muchas gracias a todos. Sin ustedes no podríamos ser quienes somos.

Carolina Brevis P.

Daniela Carrasco J.

## ÍNDICE

1	RESUMEN.....	7
1.1	Palabras clave.....	7
2	ABSTRACT.....	8
2.1	Keywords.....	8
3	INTRODUCCIÓN.....	9
4	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	11
4.1	GÉNERO <i>Candida</i> .....	11
4.2	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE CANDIDIASIS ORAL.....	13
4.2.1	Candidiasis orales primarias.....	13
4.2.1.1	Manifestaciones agudas.....	13
4.2.1.1.1	Candidiasis pseudomembranosa aguda.....	13
4.2.1.1.2	Candidiasis eritematosa aguda.....	13
4.2.1.2	Manifestaciones crónicas.....	13
4.2.1.2.1	Candidiasis hiperplásica.....	13
4.2.1.2.2	Candidiasis eritematosa crónica.....	14
4.2.1.2.3	Candidiasis pseudomembranosa crónica.....	14
4.2.1.3	Otras lesiones asociadas a <i>Candida spp.</i> .....	14
4.2.1.3.1	Estomatitis subprótesis:.....	14
4.2.1.3.2	Queilitis angular:.....	14
4.2.1.3.3	Glositis romboidal:.....	15
4.2.2	Candidiasis orales secundarias.....	15
4.2.2.1	Manifestaciones orales de candidiasis mucocutánea sistémica:.....	15
4.3	TRATAMIENTO DE LAS CANDIDIASIS ORALES.....	16
4.3.1	Antifúngicos convencionales.....	16
4.3.1.1	Polienos.....	16
4.3.1.2	Azoles.....	17
4.3.1.2.1	Imidazoles.....	17
4.3.1.2.2	Triazoles.....	18
4.3.1.3	Equinocandinas.....	19

4.3.1.4	Alilaminas.....	20
4.3.1.5	Pirimidinas fluoradas.....	20
4.3.2	Tratamientos alternativos y/o complementarios.....	21
4.3.2.1	Clorhexidina .....	21
4.3.2.2	Acondicionador de tejidos.....	21
4.3.2.3	Probióticos.....	22
4.3.2.4	Terapia fotodinámica.....	24
4.3.2.5	Productos naturales .....	24
4.3.2.6	Péptidos antimicrobianos.....	24
4.3.2.7	Nuevas formulaciones en base a antifúngicos convencionales .....	25
5	CONCLUSIÓN .....	27
6	REFERENCIAS .....	28

## 1 RESUMEN

La candidiasis oral es la infección por hongos más prevalente en la cavidad oral. Las especies del género *Candida* asociadas al ámbito bucal, pueden presentar resistencia a los antifúngicos, por lo cual, los tratamientos empíricos suelen ser riesgosos, además la terapia con antifúngicos convencionales tiene grandes desventajas como su alta toxicidad, interacción con fármacos y la baja disponibilidad para su uso en forma tópica oral.

La investigación de terapias alternativas y/o complementarias puede ser una opción adecuada para evitar la resistencia, los efectos adversos, como también las reacciones cruzadas. Nuevos productos han evidenciado tener actividad antifúngica *in vitro* e *in vivo* para diferentes cepas de *Candida spp.* los que han incentivado la búsqueda de nuevas formulaciones que permitan tratar la infección de una forma más biocompatible con el organismo. Por su parte, se han desarrollado nuevas presentaciones con sistemas mucoadhesivos en base a antifúngicos convencionales, que buscan aumentar la biodisponibilidad de estos a nivel oral y con ello mejorar la eficiencia del tratamiento de la candidiasis oral.

### 1.1 Palabras clave

Candidiasis oral, *Candida albicans*, antifúngicos, resistencia antifúngica, polímeros mucoadhesivos.

## 2 ABSTRACT

Oral candidiasis is the most prevalent fungal infection in the oral cavity. Species of the genus *Candida* associated with the oral environment may present resistance to antifungals, therefore, empirical treatments are usually risky, in addition to conventional antifungal therapy has great disadvantages such as its high toxicity, interaction with drugs and low availability for its use topically oral.

Investigation of alternative and / or complementary therapies may be an appropriate option to avoid resistance, adverse effects as well as cross-reactions. New products have shown antifungal activity *in vitro* and *in vivo* for different strains of *Candida spp.* those that have encouraged the search for new formulations that can treat the infection in a more biocompatible way with the organism. New presentations have been developed with mucoadhesive systems based on conventional antifungals, which seek to increase the bioavailability of these at the oral level and thereby improve the efficiency of the treatment of oral candidiasis.

### 2.1 Keywords

Oral candidiasis, *Candida albicans*, antifungals, antifungal drug resistance, mucoadhesive polymers.

### 3 INTRODUCCIÓN

La candidiasis oral es la infección por hongos más común de la cavidad oral en humanos. Las especies del género *Candida* existen normalmente como un microorganismo comensal, sin embargo, bajo condiciones de supresión del sistema inmune o disminución de la respuesta del hospedero, pueden transitar rápidamente a un organismo patógeno, causando una variedad de infecciones(1, 2).

La frecuencia de infección por especies de *Candida* a nivel oral ha aumentado con los años, en gran medida debido al incremento de las poblaciones de riesgo, que incluyen pacientes trasplantados, con cáncer, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y aquellos que reciben terapia inmunosupresora(3). Otros pacientes susceptibles incluyen individuos que requieren tratamientos a largo plazo con esteroides, pacientes con xerostomía o pobre higiene oral y el uso prolongado de antibióticos(4, 5).

*Candida albicans* es la especie más común asociada con la infección oral, sin embargo, estudios reportan la presencia de otras especies asociadas como: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*(3).

La terapia para la candidiasis oral se reduce, por lo general, al uso de ciertos antimicóticos convencionales, no dando importancia a establecer una adecuada identificación de género y especie para prescribir un tratamiento más específico(6).

Las diversas especies de *Candida* varían en su susceptibilidad a los agentes antimicóticos comunes. Diversos factores, tanto intrínsecos como extrínsecos, contribuyen a la aparición de resistencia a los antifúngicos que requiere estrategias alternativas(7, 8).

El tratamiento clínico de la candidiasis oral se basa en la prescripción de antifúngicos convencionales administrados en forma de suspensiones, comprimidos o geles orales. Sin embargo, estas formulaciones debido a la acción de la saliva son incapaces de mantener la concentración del agente activo en la lesión durante un periodo de tiempo adecuado, provocando efectos secundarios importantes e interacciones con fármacos de uso común en pacientes crónicos(9).

Debido a esto han surgido sistemas mucoadhesivos en base a fármacos convencionales, capaces de adherirse a la mucosa bucal mejorando la biodisponibilidad de los mismos, aumentando su periodo de liberación y por consecuencia manteniendo su efecto local en el área objetivo(10).

Por su parte, investigaciones reportan el descubrimiento de productos y terapias con acción sobre *Candida*, entre ellos, probióticos, péptidos antimicrobianos y terapia fotodinámica, con el objetivo de buscar una opción para evitar la resistencia y disminuir los efectos adversos de los antifúngicos convencionales(7, 11, 12).

El objetivo de nuestra investigación es describir los antifúngicos convencionales y los avances terapéuticos tanto en antifúngicos convencionales como alternativos y/o complementarios para tratar la candidiasis oral, mediante una revisión narrativa.

## 4 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 GÉNERO *Candida*

El género *Candida* pertenece al reino *Fungi*, división *Ascomycota*, subdivisión *Deuteromycotina* clase *Blastomycetes*, familia *Cryptococcaceae*(13).

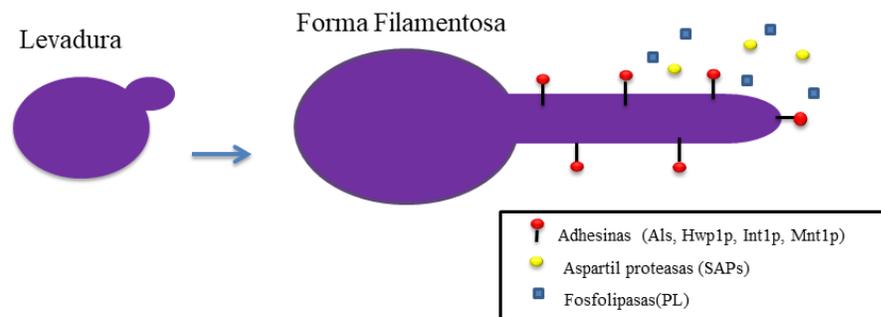
Se han descrito aproximadamente 200 especies que se caracterizan por ser levaduras globosas, elipsoidales que se reproducen de forma asexual por gemación. Pueden presentar pseudohifas e hifas. Bioquímicamente asimilan y fermentan carbohidratos, son anaerobios facultativos. Estos microorganismos forman parte de la microbiota oral, gastrointestinal y vaginal del ser humano, son agentes infecciosos oportunistas(4, 13).

Más del 80% de las candidiasis orales son producidas por *C. albicans*, las restantes son producidas por otras especies de *Candida spp.*, en orden decreciente *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* y *C. parapsilosis*. Incluso con menos frecuencia se encuentran *C. inconspicua*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis* y *C. rugosa*; sin embargo, las manifestaciones clínicas de *Candida spp.* son idénticas(14).

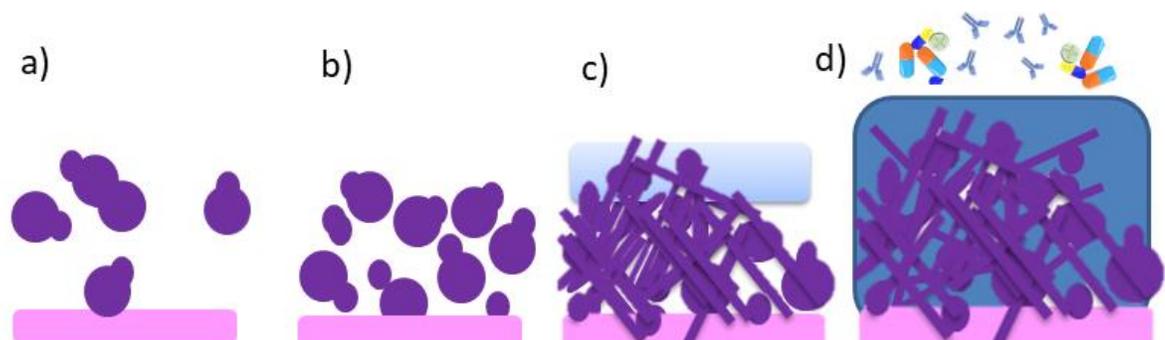
*C. albicans*, se caracteriza por ser una levadura polimórfica (levadura, pseudohifa. clamidoconidio e hifa), de reproducción asexual por gemación multipolar con formación de blastoconidios(15). Posee factores de virulencia que le permiten transitar de microorganismo comensal a patógeno(5), estos son:

- Adherencia a la superficie epitelial oral (Figura 1), mediante interacciones electroestáticas y expresión de adhesinas (Als, Hwp1p, Int1p, Mnt1p)(16).
- Dimorfismo (Figura 1), desencadenada en respuesta a estímulos ambientales del hospedero. La forma de levadura se asocia con la adhesión inicial y diseminación, mientras que la forma de hifa permite a *C. albicans* adherirse e invadir el tejido del hospedero. El crecimiento de la hifa es direccional (tigmotropismo), le permite invadir las uniones intercelulares y además le otorga resistencia a la fagocitosis(5, 16).

- Secreción de enzimas (Figura 1), aspartil proteasas (SAPs) y fosfolipasas (PL), siendo la más importante la PLB-1a, secretada en el extremo de la hifa durante la invasión a los tejidos(15). Las SAPs permiten a *C. albicans* evadir las defensas del hospedero(5) y degradar E-cadherinas y otras proteínas de unión intercelular del hospedero(1,15-17).
- Formación de *biofilms* (Figura 2), se divide en cuatro fases principales: adherencia, proliferación, maduración y dispersión(1). Esto favorece la adherencia tanto a tejidos como a superficies inertes como la prótesis dental, e impide a los antifúngicos ejercer su acción(18).



**Figura 1. Dimorfismo.** Transición de levadura a la forma filamentosa de *C. albicans*. Expresión de adhesinas y liberación de enzimas hidrolíticas.



**Figura 2. Etapas de formación de *biofilm* de *C. albicans*.** a) Adhesión) b) Proliferación c) Maduración d) Dispersión.

## **4.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE CANDIDIASIS ORAL**

Según Axell y cols, en 1997 la clasificación de la candidiasis oral se dividió en 2 grupos principales: Candidiasis oral primaria (aguda, crónica y lesiones asociada a *Candida*) y Candidiasis oral secundaria (manifestaciones orales de candidiasis mucocutánea sistémica)(4).

### **4.2.1 Candidiasis orales primarias**

#### **4.2.1.1 Manifestaciones agudas**

##### **4.2.1.1.1 Candidiasis pseudomembranosa aguda**

Este tipo de candidiasis oral se manifiesta clínicamente como placas de color blanco o amarillo blanquecino, que se desprenden al raspado, dejando un área eritematosa. Se localizan preferentemente en lengua, paladar duro y blando, mucosa bucal y orofaringe. Los síntomas son bastante leves como sensación de hormigueo en la zona afectada o mal gusto. Histológicamente las placas corresponden a células epiteliales descamadas, hifas, fibrina y material necrótico(4).

##### **4.2.1.1.2 Candidiasis eritematosa aguda**

Clínicamente se presenta como lesiones eritematosas en la mucosa de la cavidad oral y dorso de la lengua. Estas lesiones puede ser de tipo primario o secundario (posterior al desprendimiento de las placas de *C. pseudomembranosa*)(4). De sintomatología muy dolorosa, su aparición se asocia a uso prolongado de antibióticos de amplio espectro(5).

#### **4.2.1.2 Manifestaciones crónicas**

##### **4.2.1.2.1 Candidiasis hiperplásica**

Clínicamente, puede manifestarse como placas blancas y lisas, homogéneas o heterogéneas, con áreas eritematosas de tipo nodular moteado(4, 14). A diferencia de otras lesiones, no se desprenden al raspado y suelen localizarse de forma bilateral

preferentemente en la región retrocomisural y con menos frecuencia en el borde lateral de la lengua y paladar. Puede haber asociación positiva con tabaquismo, este tipo de lesión se considera premalignizante, debido a que histológicamente puede presentar diversos grados de displasia epitelial(5, 14).

#### **4.2.1.2.2 Candidiasis eritematosa crónica**

Es la candidiasis oral más prevalente, clínicamente se presenta con áreas eritematosas, asintomáticas, generalmente limitada al área cubierta por prótesis dental o retenedores de ortodoncia. Histológicamente se observan levaduras y pseudohifas en el epitelio superficial(5, 14, 19).

#### **4.2.1.2.3 Candidiasis pseudomembranosa crónica**

Clínicamente se manifiesta como placas blancas, este tipo de candidiasis oral se asocia principalmente a pacientes inmunodeprimidos con VIH/ SIDA. Suele ubicarse en la mucosa orofaríngea y extenderse a mucosa esofágica, provocando disfagia y dolores en el pecho(4).

### **4.2.1.3 Otras lesiones asociadas a *Candida spp.***

#### **4.2.1.3.1 Estomatitis subprótesisica**

Es una lesión eritematosa restringida al área de soporte protésico, afecta principalmente al paladar. De acuerdo con la clasificación clínica de las lesiones según Newton pueden observarse áreas puntiformes (tipo I Newton), eritematosas difusas (tipo II Newton) o de tipo granular/papilar (tipo III Newton). Los factores predisponentes son: deficiente higiene oral, desajuste o uso prolongado de prótesis y disminución del flujo salival(5, 9).

#### **4.2.1.3.2 Queilitis angular**

Se presenta clínicamente como fisuras, eritema o una combinación entre ambas en los bordes comisurales y puede ser unilateral o bilateral, es asintomática y en algunos casos presenta dolor a la palpación. Este tipo de lesión puede estar o no asociada a *Candida*. Existen factores predisponentes que condicionan su aparición como la disminución de la dimensión vertical y el aumento de pliegues periorales debido al envejecimiento(4, 5).

#### **4.2.1.3.3 Glositis romboidal**

Clínicamente asintomática, se ubica en el dorso de la lengua en la línea media como área eritematosa, lisa o lobulada, con bordes bien demarcados, simétrica con depilación. Se asocia con hábito tabáquico y uso frecuente de inhaladores esteroidales(4, 5).

### **4.2.2 Candidiasis orales secundarias**

#### **4.2.2.1 Manifestaciones orales de candidiasis mucocutánea sistémica**

Clínicamente este tipo de candidiasis afecta la piel, uñas y la mucosa genital; sin embargo, más del 90% de los pacientes presenta afectación oral, de tipo crónico en ocasiones, persistente o recurrente de por vida. La gravedad de la lesión se correlaciona con la gravedad del defecto inmunológico(5).

## 4.3 TRATAMIENTO DE LAS CANDIDIASIS ORALES

### 4.3.1 Antifúngicos convencionales

Existen cinco familias de antifúngicos (Figura 3): polienos, azoles, equinocandinas, alilaminas y pirimidinas fluoradas(1).

#### 4.3.1.1 Polienos

En esta familia encontramos la nistatina y amfotericina B, ambos poseen características estructurales similares. Su mecanismo de acción se basa en la unión al ergosterol de la membrana fúngica, alterando la permeabilidad celular por la formación de poros, con efecto fungicida.

La nistatina es un macrólido poliénico obtenido de cepas de *Streptomyces noursei*(20). Está disponible para uso oral como suspensión, crema tópica y comprimidos(21). Es de amplio espectro(22), sin embargo, existen especies de *Candida* resistentes o menos sensibles como *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. haemulonii*, *C. lipolytica*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* y *C. glabrata*. Su uso en odontología es tópico con posibles efectos adversos como: irritación local, náuseas, vómitos y diarrea. Su uso es seguro durante el embarazo y lactancia (1). Según, Lyu X y cols. los comprimidos de nistatina en dosis de 400.000 UI lograron una elevada tasa de curación comparada con la dosis de 200.000 UI. Conjuntamente, el tratamiento con nistatina durante 4 semanas tuvo mayor eficacia clínica que el de más semanas. La suspensión de nistatina no es recomendada para lactantes, niños y pacientes con VIH / SIDA, debido a que su acción es de corto plazo sobre la mucosa oral(21). A su vez, la dosis recomendada por la Infectious Diseases Society of America (IDSA), para el tratamiento de candidiasis oral leve, es nistatina de uso tópico en suspensión de 100.000 UI / ml en dosis de 4 a 6 ml cuatro veces al día, o comprimidos de 200.000 UI a 400.000 UI administradas cuatro veces al día durante 7 a 14 días(21, 23).

Se han descrito, nuevas formulaciones como, nanopartículas de nistatina, inclusión de nistatina en dentífricos y acondicionadores de tejido, que han mostrado buenas

propiedades *in vitro*, pudiendo ser la base para nuevos enfoques terapéuticos de la candidiasis oral(20, 24, 25).

Otro antifúngico de esta familia es la amfotericina B (AmB), sintetizada por *Streptomyces nodosus* éste posee acción fungistática o fungicida, es utilizado para tratar candidiasis invasoras, pero su administración debe estar a cargo del personal médico, debido a su alta nefrotoxicidad; sin embargo, existen formulaciones de AmB en complejos lipídicos, dispersión coloidal y liposomal, que han demostrado tener menor daño renal(12, 20). En relación con la candidiasis oral refractaria resistente al fluconazol, la IDSA recomienda utilizar suspensión oral de desoxicolato de AmB, 100 mg/ml 4 veces al día(23).

#### **4.3.1.2 Azoles**

Los antifúngicos azólicos se dividen en dos subgrupos: imidazoles y triazoles, ambos están compuestos por moléculas sintéticas, correspondientes a anillos heteropentacíclicos, imidazoles con 2 y triazoles con 3 átomos de nitrógeno. Los azoles son fungistáticos, impiden la síntesis de ergosterol al inhibir la enzima dependiente del citocromo P450 (CYP450), lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa(12, 20, 26), provocando alteración en la permeabilidad e inhibición del crecimiento celular(2).

La resistencia a los azoles por *Candida* se ha asociado a mutaciones o sobreexpresión del gen Erg11(que sintetiza la 14- $\alpha$ -desmetilasa), transformaciones en la vía del ergosterol y a la sobreexpresión de genes que codifican para bombas de expulsión del fármaco (1). Las especies resistentes a los azoles son principalmente *C. glabrata* y *C. krusei*(3).

##### **4.3.1.2.1 Imidazoles**

A este grupo pertenecen el clotrimazol y miconazol. El clotrimazol de uso tópico y de acuerdo con la Food and Drug Administration (FDA), está indicado para el tratamiento de candidiasis vulvovaginal, cutánea, dermatofitosis y otras infecciones superficiales(3). Mientras que miconazol se utiliza para candidiasis orofaríngea y vulvovaginal, está disponible en comprimidos, cremas, soluciones, ungüentos, aerosoles y supositorios.

En algunos países se comercializa la tableta mucoadhesiva de miconazol, con el nombre de Loramyc® en Europa y Oravig™ en EE. UU., para el tratamiento de candidiasis oral, la ventaja de esta tableta es que se adhiere a la mucosa oral, permitiendo una liberación local y controlada del fármaco, mejorando la biodisponibilidad, efectividad y disminuyendo los efectos adversos. La tableta que contiene 50 mg de miconazol se aplica, después del cepillado, matutino, durante 30 segundos realizando masajes en el labio superior para mejorar la adherencia en la encía. A medida que la tableta se disuelve, el miconazol se libera(27, 28). Estos comprimidos, alcanzan altas concentraciones salivales y adecuada tolerancia para el paciente(2).

Actualmente, se continúa investigando para optimizar la biodisponibilidad del fármaco, para ello, se han empleado nanogeles lipídicos mucoadhesivos, basados en soluciones micelares inversas solidificadas, que prolongan la liberación de miconazol en la cavidad oral, teniendo mejor biodisponibilidad que el gel Daktarin®2% (7).

Para candidiasis oral leve, la IDSA recomienda comprimidos mucoadhesivos de miconazol de 50 mg aplicados una vez al día durante 7 a 14 días (23). Sin embargo, en Chile, solo se encuentra disponible el Daktarin® 2%.

#### **4.3.1.2.2 Triazoles**

A este grupo pertenecen fluconazol, itraconazol, isavuconazol, voriconazol y posaconazol. Se caracterizan por tener un amplio espectro de actividad antifúngica. Existen formulaciones orales e intravenosas, sin embargo, no todas están disponibles en algunos países. Actualmente se utiliza para tratamiento de candidiasis sistémica(1). Una de las principales desventajas es que inhibe diversas isoformas del citocromo P450, provocando una inhibición del metabolismo de otros fármacos metabolizados por esta vía. El fluconazol se caracteriza por su excelente biodisponibilidad y baja toxicidad, además, la incidencia de efectos adversos es baja, siendo las más frecuentes náuseas, vómitos, dolores de cabeza, erupción cutánea, dolor abdominal y diarrea(2).

Con respecto a las interacciones entre azoles y otros fármacos, se ha reportado que estos aumentan su concentración plasmática al ser administrados en conjunto con inmunosupresores como ciclosporina, anticoagulantes orales como la warfarina, algunas

estatinas, antihistamínicos H1 y H2, benzodiazepinas, antivirales y bloqueadores de los canales de calcio; mientras que fármacos como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, inhibidores de la bomba de protones y algunos antiácidos, producen disminución en las concentraciones plasmáticas de los azoles(2). Las interacciones farmacológicas no ocurren solo por la administración sistémica, sino que también con fármacos de uso tópico. En este sentido se ha reportado que el gel oral de miconazol interactúa con la warfarina, aumentando el International Normalized Ratio (INR) en pacientes con ambos tratamientos(29).

La recomendación del IDSA para candidiasis oral moderada a grave, es administrar fluconazol en cápsulas, 100 a 200 mg al día, durante 7 a 14 días(23).

#### **4.3.1.3 Equinocandinas**

Es una familia de lipopéptidos semisintéticos, cuyo mecanismo de acción es inhibir la subunidad catalítica  $\beta$  (1,3)-glucano sintasa, esencial para la síntesis de la pared fúngica, aumentando la susceptibilidad a lisis celular. Su espectro de acción es amplio para *Candida spp.* incluyendo cepas sensibles y resistentes a polienos y azoles, no obstante *C. parapsilosis* es intrínsecamente menos susceptible(23).

Las formulaciones disponibles comercialmente son caspofungina, anidulafungina y micafungina. No son utilizadas en candidiasis oral, sino para el tratamiento de candidiasis invasoras y pueden ser de primera elección en pacientes inmunodeprimidos, enfermos graves y con una alta probabilidad de interacciones medicamentosas. Se debe evitar su uso durante el embarazo y la lactancia(12, 20).

Actualmente, están disponibles dos nuevas equinocandinas, la rezafungina y la bialfungina, pero aún se encuentran en evaluación de ensayo clínico, no obstante, han demostrado tener una mayor actividad, menor toxicidad e interacciones farmacológicas, que las equinocandinas ya disponibles(30-32).

#### 4.3.1.4 Alilaminas

A esta familia corresponden naftifina y terbinafina son de origen sintético, su mecanismo de acción consiste en bloquear la ruta de síntesis del ergosterol, inhibiendo la acción de la enzima escualeno epoxidasa. No son utilizadas para el tratamiento de candidiasis oral(20, 23).

#### 4.3.1.5 Pirimidinas fluoradas

En esta familia se encuentra flucitosisina, compuesto sintético, análogo de pirimidina, no es utilizada para el tratamiento de las candidiasis orales y raramente para el tratamiento de candidiasis sistémicas. Debido a su efecto altamente tóxico sobre hígado y médula ósea, se utiliza en bajas concentraciones y combinada con otros antifúngicos(23). Su mecanismo de acción consiste en incorporarse al ARN del hongo en forma 5-fluorouracilo, provocando interrupción prematura de la cadena e inhibiendo la enzima timidilato sintasa encargada de la síntesis y reparación del ADN. Su espectro de acción es amplio para *Candida spp*(12).

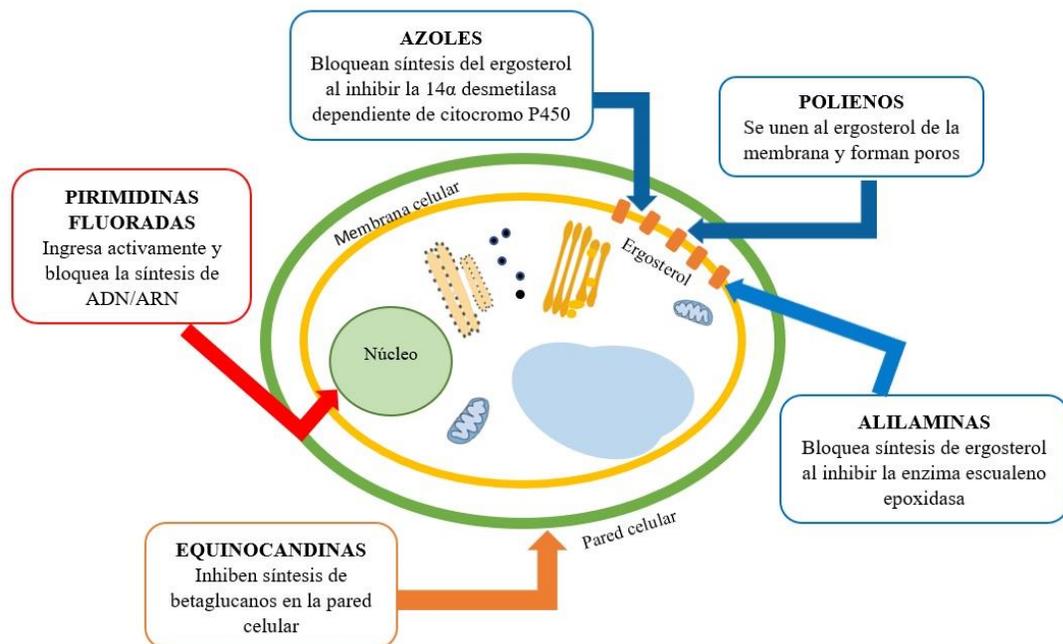


Figura 3. Mecanismo de acción de familias de antifúngicos convencionales.

### **4.3.2 Tratamientos alternativos y/o complementarios**

Dada las desventajas de los antifúngicos convencionales, se ha incentivado la búsqueda de nuevos agentes con acción antifúngica más compatibles con el organismo, además, de sistemas de administración de fármacos que mejoren la efectividad de la terapia convencional.

#### **4.3.2.1 Clorhexidina**

El digluconato de clorhexidina es una bis-biguanida catiónica con pH fisiológico y amplio espectro antibacteriano. Actúa contra bacterias Gram-positivos y Gram-negativos y algunos hongos. Ha demostrado ser un agente eficaz contra el *biofilm* dental y gingivitis. Tiene una propiedad ventajosa, la sustantividad, es decir, la capacidad de unión a los tejidos bucales blandos y duros, lo que mantiene su efecto después de la administración(22, 33).

Epstein y cols. evaluaron el uso profiláctico de agentes antimicrobianos en pacientes con mucositis oral, entre ellos la nistatina en suspensión (100 000 U/mL;15 mL) y el enjuague de clorhexidina (0.2%; 15 mL), concluyendo que este último tenía gran habilidad para reducir la colonización de *Candida spp*, sin embargo, al interactuar con otros agentes, podía interferir con su efectividad, por lo que no se recomienda su uso combinado(33).

En otro estudio, de Uygun-Can y cols, evaluaron el efecto de tres agentes antisépticos: clorhexidina, hexitidina y triclosán, contra *Candida spp*. concluyendo que los todos disminuían la producción de enzimas de la levadura, por lo que podían ser utilizados como tratamiento coadyuvante en el manejo de la candidiasis oral(34).

#### **4.3.2.2 Acondicionador de tejidos**

Los acondicionadores de tejidos (ADT) son materiales que se utilizan para acondicionar la mucosa que sostiene las prótesis dentales mal ajustadas, disminuyendo la carga sobre la misma. El tratamiento de la estomatitis subprotésica con antifúngicos tópicos en pacientes geriátricos, que pueden presentar reducción de su actividad motora o cierto

deterioro cognitivo, es un desafío, por lo que se dificulta mantener una concentración ideal del fármaco en contacto con la mucosa. Por esta razón se ha investigado la opción de utilizar los ADT como vehículos de administración de fármacos para la cavidad oral, dentro de ellos, la nistatina es la más reportada(25).

Hyun-Jin y cols, con el propósito de controlar la liberación de nistatina en un ADT comercial, crearon micropartículas de nistatina-alginato donde la distribución homogénea no deterioró las propiedades mecánicas, logrando la liberación del antifúngico por un período de 14 días(35). Resultados similares fueron demostrados por Chopde y cols, quienes compararon la actividad antifúngica contra *Candida* de dos ADTs comerciales combinados con nistatina, fluconazol y miconazol, obteniendo resultados favorables para todas las formulaciones, siendo mayor en aquella con fluconazol(36).

Si bien se ha reportado actividad antifúngica en este tipo de preparaciones, aún falta evidencia concreta que permita validar su uso en todos los tipos de ADTs y que garantice su seguridad y compatibilidad con los materiales dentales(37).

#### **4.3.2.3 Probióticos**

Son definidos como microorganismos vivos que, administrados o consumidos en cantidades adecuadas, proveen beneficios a la salud del hospedero. Los géneros más reportados corresponden a *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, junto con *Streptococcus* y *Saccharomyces*, en menor medida(38, 39).

El uso de probióticos en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades ha promovido la investigación debido a la aparición de resistencia antimicrobiana a los fármacos convencionales, proponiéndolos como agentes alternativos promisorios en la profilaxis y terapéutica de la candidiasis oral(40).

Si bien los mecanismos de acción de los probióticos contra *Candida spp.* aún no han sido completamente esclarecidos, se cree que la restauración del microbioma natural, junto con la producción de compuestos antimicrobianos, anti-*biofilm*, la competencia por nutrientes y sitios de adhesión, además de liberación de sustancias químicas que regulan la

producción de toxinas del hongo, junto con la modulación de la inmunidad humoral y celular del hospedero, podrían responder al beneficio del uso de probióticos(11, 38, 39).

Las propiedades probióticas están respaldadas por estudios *in vitro* e *in vivo*, en ellos se ha validado la administración de cepas únicas o múltiples, exclusivas o combinadas con antimicóticos, logrando reducir la colonización, mejorar la actividad antifúngica, y aliviar signos y síntomas de candidiasis(41).

En cuanto a las personas de riesgo, los adultos mayores son particularmente susceptibles a padecer candidiasis oral, debido a estados de hiposalivación y uso de prótesis removibles que sufren desajuste y/o desgaste(41). Miyazima y cols. demostraron que el consumo diario de quesos complementados con *Lactobacillus acidophilus* o *L. rhamnosus*, reduce significativamente el recuento de *Candida spp.* en saliva. A su vez, los *biofilms* en las prótesis actúan como reservorios del hongo y la eliminación mecánica mediante higiene protésica en asociación con el uso regular de probióticos podría prevenir la candidiasis oral en estos pacientes(11, 42).

Amižic y cols. evaluaron la capacidad antimicrobiana de dos pastas con diferentes probióticos (*Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus acidophylus*) frente a una pasta sin probióticos, además, combinaron ambas formulaciones con dos enjuagues bucales diferentes, uno con aceites esenciales y el otro en base a hexitidina, concluyendo que las pastas dentales probióticas tuvieron un efecto inhibitor mejor que las corrientes, en el caso de *C. albicans* y *Streptococcus salivarius*. Además, estas presentaron mayor capacidad de inhibición que los enjuagues bucales(39).

En otro estudio, Hu y cols. evaluaron la eficacia y seguridad del uso de *S. salivarius* K12 en combinación con nistatina frente al fármaco en solitario, obteniendo mejor eficacia, seguridad, curación y acortando el tiempo de tratamiento al compararlo con la terapia antifúngica convencional(43).

#### **4.3.2.4 Terapia fotodinámica**

La terapia antimicrobiana fotodinámica consiste en una combinación de tres agentes: un agente foto sensibilizante, luz con una longitud de onda específica y oxígeno; donde el agente es excitado por la luz y en presencia de oxígeno genera especies reactivas de oxígeno (ROS) que son las responsables de causar el daño celular al hongo(44, 45). Los agentes fotosensibilizantes más reportados son las porfirinas y fenotiazinas dentro de la cual encontramos el azul de metileno (656 nm) y el azul de toluidina (625nm)(46, 47).

Esta terapia ha sido reportada como tratamiento para diversas enfermedades y para la candidiasis oral, surge como alternativa para microorganismos resistentes a los antifúngicos, sin reportes de efectos secundarios severos (40).

Ensayos clínicos, compararon la eficacia entre la terapia fotodinámica y la nistatina tópica en pacientes con estomatitis subprotésica, cuantificando el número de UFC/mL de *C. albicans*, reportando que con ambas terapias disminuye significativamente, siendo la terapia fotodinámica más efectiva(44).

A pesar de que la capacidad antimicrobiana *in vitro* ha sido ampliamente reportada, los estudios *in vivo* son escasos y se hace necesario mayor investigación para avalar su uso clínico(39, 40, 45).

#### **4.3.2.5 Productos naturales**

Los productos naturales, como los aceites esenciales, son mezclas complejas (20-60 componentes) extraídas de plantas aromáticas(12). Están compuestos de terpenos y terpenoides, principalmente. Los aceites esenciales con actividad anti- *Candida* más reportados son el aceite de clavo (eugenol), aceite de coco, tomillo, canela y el extracto de melisa, al ser la mayoría insolubles en agua, los estudios se vuelcan a preparar formulaciones que permitan mantener la estabilidad del compuesto en cavidad oral(48).

#### **4.3.2.6 Péptidos antimicrobianos**

Los péptidos antimicrobianos naturales (AMPs) han resultado interesantes por sus propiedades antiinflamatorias, amplio espectro antimicrobiano, biocompatibilidad y baja

capacidad de desarrollar resistencia antifúngica. Son parte de las defensas del sistema inmune innato del hospedero y en el caso de los AMPs orales, juegan un rol importante en la mantención de la homeostasis del medio. Existen tres clases de AMPs en la boca humana: defensinas, catelicidinas e histatinas(49).

La histatina 5 (Hst-5), péptido natural, presente en saliva, producido y secretado por las glándulas salivares humanas tiene actividad fungicida contra *Candida spp*. Este péptido no induce resistencia y presenta baja toxicidad para el hospedero, la desventaja es la susceptibilidad frente a enzimas excretadas por *Candida spp*, como las aspartil proteinasas(50). Es por ello que, Sultán y cols, realizaron una variante resistente a la degradación proteolítica la cual fue cargada en un vehículo de hidrogel bioadhesivo diseñado específicamente para su aplicación oral. Sus investigaciones demuestran resultados comparables con los agentes antifúngicos convencionales. Además, sumaron a su investigación un hallazgo importante, pues lograron identificar que la formulación indujo proliferación y migración de queratinocitos al sitio afectado, lo que ayudaría a la curación de la lesión provocada por la levadura(50, 51).

#### **4.3.2.7 Nuevas formulaciones en base a antifúngicos convencionales**

La nistatina, es el antifúngico más utilizado en el tratamiento de la candidiasis oral, se administra por vía oral, como suspensión o comprimidos(52). Sin embargo, su escaso tiempo de retención en la cavidad oral, múltiples dosis requeridas sumado a los efectos adversos, incentivan la búsqueda de nuevas formulaciones que reduzcan las desventajas y a su vez permitan mantener el compliance del paciente al tratamiento(24, 52).

Pinto y cols. crearon sistemas particulados de alginato (polímeros bioadhesivos) y nistatina, que incorporaron en pastas dentales, comparándola con la nistatina en suspensión, obteniendo adecuados resultados que sugieren mejoras en el efectos terapéutico que contribuirían a la recuperación(24).

Nistatina posee mal sabor en boca, es por ello que, Samiei y cols, propusieron desarrollar una formulación en base a goma de mascar y nistatina. que además de enmascarar el sabor del fármaco, contribuyó al aumento del flujo salival y pH, teniendo un

efecto coadyuvante en la prevención de la caries dental. Además, dada la baja solubilidad acuosa de nistatina, se determinó que como goma de mascar presenta mayor efectividad y es más estable en el tiempo(52).

En relación a los sistemas de administración de fármacos mucoadhesivos, existen sistemas de primera generación, como el quitosano, el ácido hialurónico y derivados de la celulosa, los cuales se unen a la mucosa mediante enlaces débiles (hidrógeno, fuerzas de Van der Waals y uniones iónicas) y sistemas de segunda generación, que se unen mediante enlaces covalentes y constituyen polímeros mucoadhesivos fuertes y duraderos(53).

Rençber y cols, desarrollaron una formulación mucoadhesiva a base de quitosano cargada con nanopartículas de fluconazol para el tratamiento tópico de la candidiasis oral, al evaluar la seguridad y eficacia tanto *in vitro* como *in vivo*, concluyeron que la formulación permitía reducir las dosis corrientes y los efectos secundarios del fármaco convencional y no reportaron efectos tóxicos en las concentraciones testeadas(54).

Por otra parte, Pornpitchanarong y cols, desarrollaron sistemas mucoadhesivos con nanosuspensión de clotrimazol cargado en ácido hialurónico para mejorar su solubilidad y absorción en la mucosa oral, obteniendo resultados favorables al evaluar la actividad antifúngica y citotoxicidad frente al clotrimazol en suspensión(55).

Hosny y cols. realizaron una formulación en base a una nanoemulsión de miconazol cargado en un gel de ácido hialurónico. Para optimizar la nanoemulsión los investigadores incluyeron aceite de clavo de olor, labrasol y propilenglicol, comparando su porcentaje de liberación respecto a la presentación en suspensión y al gel Daktarin® 2%, concluyendo que la formulación tuvo mejor liberación prolongada que la marca comercial(56).

Estas investigaciones evidencian que las formulaciones en base a sistemas mucoadhesivos son una gran alternativa para tratar las candidiasis orales, pues permiten mejorar la biodisponibilidad de antifúngicos poco solubles y potenciar su acción tópica en el área afectada, disminuyendo sus efectos adversos.

## 5 CONCLUSIÓN

Se han descrito formulaciones con acción antifúngica y resultados prometedores para su uso terapéutico, pero aún la evidencia es escasa y faltan estudios que respalden su eficacia y seguridad para implementarlos en el ámbito clínico. Las investigaciones reportadas no evidenciaron nuevos fármacos antifúngicos aplicables al tratamiento de la candidiasis oral. Sin embargo, nuevas formulaciones, aún en estudio, se han desarrollado en base a mejorar la biodisponibilidad de los fármacos convencionales y con ello disminuir los efectos secundarios no deseados de la terapia tradicional.

Por esto, es de gran importancia realizar un diagnóstico certero, donde se logre la identificación de las especies de *Candida* involucradas, con la finalidad de evitar los tratamientos empíricos, que llevan a la adaptación del microorganismo y con ello a desarrollar la resistencia antifúngica.

## 6 REFERENCIAS

1. Tsui C, Kong EF, Jabra-Rizk MA. Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathog Dis.* 2016;74(4):ftw018. doi: 10.1093/femspd/ftw018.
2. Hu L, He C, Zhao C, Chen X, Hua H, Yan Z. Characterization of oral candidiasis and the *Candida* species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog.* 2019;134:103575. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103575.
3. Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses.* 2015;58 Suppl 2:2-13. doi: 10.1111/myc.12330.
4. Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. Clinical Appearance of Oral *Candida* Infection and Therapeutic Strategies. *Front Microbiol.* 2015;6:1391. doi: 10.3389/fmicb.2015.01391.
5. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi (Basel).* 2020;6(1). doi: 10.3390/jof6010015.
6. Miranda-Cadena K, Marcos-Arias C, Mateo E, Aguirre JM, Quindós G, Eraso E. Prevalence and antifungal susceptibility profiles of *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and their close-related species in oral candidiasis. *Arch Oral Biol.* 2018;95:100-7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.07.017.
7. 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. doi: 10.1016/j.mehy.2017.06.029.

8. Beardsley J, Halliday CL, Chen SC, Sorrell TC. Responding to the emergence of antifungal drug resistance: perspectives from the bench and the bedside. *Future Microbiol.* 2018;13(10):1175-91. doi: 10.2217/fmb-2018-0059.
9. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol.* 2016;34(4):487-94. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.022.
10. Liang J, Peng X, Zhou X, Zou J, Cheng L. Emerging Applications of Drug Delivery Systems in Oral Infectious Diseases Prevention and Treatment. *Molecules.* 2020;25(3). doi: 10.3390/molecules25030516.
11. Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques MCR. Promising Alternative Therapeutics for Oral Candidiasis. *Curr Med Chem.* 2019;26(14):2515-28. doi: 10.2174/0929867325666180601102333.
12. Salazar SB, Simões RS, Pedro NA, Pinheiro MJ, Carvalho M, Mira NP. An Overview on Conventional and Non-Conventional Therapeutic Approaches for the Treatment of Candidiasis and Underlying Resistance Mechanisms in Clinical Strains. *J Fungi (Basel).* 2020;6(1). doi: 10.3390/jof6010023.
13. Arendrup MC. *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J.* 2013;60(11):B4698.
14. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J.* 2017;223(9):675-81. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.886.
15. Desai JV. *Candida albicans* Hyphae: From Growth Initiation to Invasion. *J Fungi (Basel).* 2018;4(1). doi: 10.3390/jof4010010.
16. Höfs S, Mogavero S, Hube B. Interaction of *Candida albicans* with host cells: virulence factors, host defense, escape strategies, and the microbiota. *J Microbiol.* 2016;54(3):149-69. doi: 10.1007/s12275-016-5514-0.

17. Moyes DL, Richardson JP, Naglik JR. *Candida albicans*-epithelial interactions and pathogenicity mechanisms: scratching the surface. *Virulence*. 2015;6(4):338-46. doi: 10.1080/21505594.2015.1012981.
18. Wall G, Montelongo-Jauregui D, Vidal Bonifacio B, Lopez-Ribot JL, Uppuluri P. *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*. 2019;52:1-6. doi: 10.1016/j.mib.2019.04.001.
19. Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;13(1):25-32. doi: 10.1007/s12105-019-01004-6.
20. Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(2):e172-e80. doi: 10.4317/medoral.22978.
21. 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. doi: 10.2147/DDDT.S100795.
22. Scheibler E, Garcia MCR, Medina da Silva R, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Use of nystatin and chlorhexidine in oral medicine: Properties, indications and pitfalls with focus on geriatric patients. *Gerodontology*. 2017;34(3):291-8. doi: 10.1111/ger.12278.
23. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):409-17. doi: 10.1093/cid/civ1194.
24. Pinto Reis C, Vasques Roque L, Baptista M, Rijo P. Innovative formulation of nystatin particulate systems in toothpaste for candidiasis treatment. *Pharm Dev Technol*. 2016;21(3):282-7. doi: 10.3109/10837450.2014.999783.

25. Iqbal Z, Zafar MS. Role of antifungal medicaments added to tissue conditioners: A systematic review. *J Prosthodont Res.* 2016;60(4):231-9. doi: 10.1016/j.jpor.2016.03.006.
26. Allen D, Wilson D, Drew R, Perfect J. Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(6):787-98. doi: 10.1586/14787210.2015.1032939.
27. Lalla RV, Bensadoun RJ. Miconazole mucoadhesive tablet for oropharyngeal candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(1):13-7. doi: 10.1586/eri.10.152.
28. Ben Slama L, Hasni W. [Miconazole in gingival muco-adhesive tablet (Loramyc 50mg)]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2008;109(3):197-200. doi: 10.1016/j.stomax.2008.04.006.
29. Hellfritsch M, Pottegård A, Pedersen AJ, Burghle A, Mouaanaki F, Hallas J, et al. Topical Antimycotics for Oral Candidiasis in Warfarin Users. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;120(4):368-72. doi: 10.1111/bcpt.12722.
30. Sofjan AK, Mitchell A, Shah DN, Nguyen T, Sim M, Trojcak A, et al. Rezafungin (CD101), a next-generation echinocandin: A systematic literature review and assessment of possible place in therapy. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;14:58-64. doi: 10.1016/j.jgar.2018.02.013.
31. Sandison T, Ong V, Lee J, Thye D. Safety and Pharmacokinetics of CD101 IV, a Novel Echinocandin, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2). doi: 10.1128/AAC.01627-16.
32. Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Castanheira M. Activity of a Long-Acting Echinocandin (CD101) and Seven Comparator Antifungal Agents Tested against a Global Collection of Contemporary Invasive Fungal Isolates in the SENTRY 2014 Antifungal Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(3). doi: 10.1128/AAC.02045-16.

33. Salim N, Moore C, Silikas N, Satterthwaite J, Rautemaa R. Chlorhexidine is a highly effective topical broad-spectrum agent against *Candida* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(1):65-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.08.014.
34. Uygun-Can B, Kadir T, Gumru B. Effect of oral antiseptic agents on phospholipase and proteinase enzymes of *Candida albicans*. *Arch Oral Biol*. 2016;62:20-7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.11.006.
35. Kim H-J, Son JS, Kwon T-Y. Antifungal Effect of a Dental Tissue Conditioner Containing Nystatin-Loaded Alginate Microparticles. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2018;18(2):848-52. doi: 10.1166/jnn.2018.14866.
36. Chopde N, Pharande A, Khade MN, Khadtare YR, Shah SS, Apratim A. In vitro antifungal activity of two tissue conditioners combined with nystatin, miconazole and fluconazole against *Candida albicans*. *J Contemp Dent Pract*. 2012;13(5):695-8. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1211.
37. Falah-Tafti A, Jafari AA, Lotfi-Kamran MH, Fallahzadeh H, Hayan RS. A Comparison of the eFficacy of Nystatin and Fluconazole Incorporated into Tissue Conditioner on the In Vitro Attachment and Colonization of *Candida Albicans*. *Dent Res J (Isfahan)*. 2010;7(1):18-22.
38. Mundula T, Ricci F, Barbetta B, Baccini M, Amedei A. Effect of Probiotics on Oral Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(10). doi: 10.3390/nu11102449.
39. Parčina Amižić I, Cigić L, Gavić L, Radić M, Biočina Lukenda D, Tonkić M, et al. Antimicrobial efficacy of probiotic-containing toothpastes: an in vitro evaluation. *Med Glas (Zenica)*. 2017;14(1):139-44. doi: 10.17392/870-16.

40. Hu L, Zhou M, Young A, Zhao W, Yan Z. In vivo effectiveness and safety of probiotics on prophylaxis and treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):140. doi: 10.1186/s12903-019-0841-2.
41. Matsubara VH, Bandara HM, Mayer MP, Samaranayake LP. Probiotics as Antifungals in Mucosal Candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1143-53. doi: 10.1093/cid/ciw038.
42. Miyazima TY, Ishikawa KH, Mayer M, Saad S, Nakamae A. Cheese supplemented with probiotics reduced the *Candida* levels in denture wearers-RCT. *Oral Dis*. 2017;23(7):919-25. doi: 10.1111/odi.12669.
43. Hu L, Mao Q, Zhou P, Lv X, Hua H, Yan Z. Effects of *Streptococcus salivarius* K12 with nystatin on oral candidiasis-RCT. *Oral Dis*. 2019;25(6):1573-80. doi: 10.1111/odi.13142.
44. Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EM, 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. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03933.x.
45. Sakima VT, Barbugli PA, Cerri PS, Chorilli M, Carmello JC, Pavarina AC, et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy Mediated by Curcumin-Loaded Polymeric Nanoparticles in a Murine Model of Oral Candidiasis. *Molecules*. 2018;23(8). doi: 10.3390/molecules23082075.
46. Donnelly RF, McCarron PA, Tunney MM. Antifungal photodynamic therapy. *Microbiol Res*. 2008;163(1):1-12. doi: 10.1016/j.micres.2007.08.001.
47. Liang YI, Lu LM, Chen Y, Lin YK. Photodynamic therapy as an antifungal treatment. *Exp Ther Med*. 2016;12(1):23-7. doi: 10.3892/etm.2016.3336.

48. Labib GS, Aldawsari H. Innovation of natural essential oil-loaded Orabase for local treatment of oral candidiasis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3349-59. doi: 10.2147/dddt.S85356.
49. Izadi N, Keikha M, Ghazvini K, Karbalaee M. Oral antimicrobial peptides and new therapeutic strategies for plaque-mediated diseases. *Gene Reports.* 2020;21:100811.
50. Kong EF, Tsui C, Boyce H, Ibrahim A, Hoag SW, Karlsson AJ, et al. Development and In Vivo Evaluation of a Novel Histatin-5 Bioadhesive Hydrogel Formulation against Oral Candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(2):881-9. doi: 10.1128/aac.02624-15.
51. Fernández de Ullivarri M, Arbulu S, Garcia-Gutierrez E, Cotter PD. Antifungal Peptides as Therapeutic Agents. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:105. doi: 10.3389/fcimb.2020.00105.
52. Samiei N, Olyaie E, Saberi S, Zolfaghari ME. Development of a gum base formulation for nystatin; a new drug delivery approach for treatment of oral candidiasis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2018;48:59-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.08.023>.
53. Catenacci L, Marrubini G, Sorrenti M, Rossi S, Sandri G, Ferrari F, et al. Design of Experiments-Assisted Development of Clotrimazole-Loaded Ionic Polymeric Micelles Based on Hyaluronic Acid. *Nanomaterials (Basel).* 2020;10(4). doi: 10.3390/nano10040635.
54. Rençber S, Karavana SY, Yılmaz 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. doi: 10.2147/ijn.S103762.

55. Pornpitchanarong C, Rojanarata T, Opanasopit P, Ngawhirunpat T, Patrojanasophon P. Clotrimazole nanosuspensions-loaded hyaluronic acid-catechol/polyvinyl alcohol mucoadhesive films for oral candidiasis treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;60:101927. doi: 10.1016/j.jddst.2020.101927.
56. Hosny KM, Aldawsari HM, Bahmdan RH, Sindi AM, Kurakula M, Alrobaian MM, et al. Preparation, Optimization, and Evaluation of Hyaluronic Acid-Based Hydrogel Loaded with Miconazole Self-Nanoemulsion for the Treatment of Oral Thrush. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(7):297. doi: 10.1208/s12249-019-1496-7.