

# PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESTOMATITIS SUBPROTÉSICA

asociada a *Candida albicans*.  
Revisión de alcance

*Probiotics in the treatment of denture stomatitis  
associated with Candida albicans. Scoping review*

POR

FRANCISCO PAREDES<sup>1</sup>  
ELAYSA SALAS-OSORIO<sup>2</sup>

- 1 Estudiante de la Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.
- 2 Grupo de Investigaciones Biopatológicas (GIBFO). Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Elaysa Salas Osorio. Calle 23 entre avenidas 2 y 3, Edificio La Casona, Facultad de Odontología, Departamento de Biopatología, Cátedra de Microbiología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Teléfono: 0274-2402381, fax: 0274-2402383, 0414-0757272.

[elaysalas72@gmail.com](mailto:elaysalas72@gmail.com)

## Resumen

La estomatitis subprotésica (ESP) asociada a *Candida* ha sido reportada en diversos estudios clínico-microbiológicos. La ESP grado II y III según Newton; supone el empleo de la terapia antifúngica, cuyo efecto puede verse afectado por interacciones medicamentosas o la disminución del efecto asociado a la creciente resistencia antimicótica. De allí, que la presente revisión ofrece un acercamiento al estado del arte sobre el uso de lactobacilos probióticos como terapias coadyuvantes en el tratamiento de lesiones de ESP asociada a *C. albicans*. Se realizó una revisión de alcance empleando fuentes de información electrónica: PubMed, Scielo, LILACS y Google académico, para la búsqueda de estudios clínicos publicados en inglés y español durante los últimos 5 años, que describieran la acción de cepas de lactobacilos probióticos como terapia en ESP asociada a *C. albicans*. De la búsqueda se encontraron 2.633 artículos, luego de descartar aquellos sin relación con el objetivo y de filtrar según los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 46 artículos; descartándose 33 duplicados, obteniendo finalmente 12 artículos. En líneas generales, el empleo de lactobacilos probióticos como tratamiento de ESP asociada a *C. albicans* mostró resultados favorables. Sin embargo, la poca cantidad de ensayos clínicos disponibles no permiten ratificar, ni extrapolar estos efectos a una población mayor, observándose también metodologías muy heterogéneas y la presencia de variables intervinientes que afectan los resultados, lo que indica la necesidad de establecer ensayos clínicos con protocolos estandarizados que conduzcan a la obtención de resultados estadísticamente significativos.

**PALABRAS CLAVE (DeCS):** estomatitis subprotésica, probióticos, candidiasis bucal, *Lactobacillus*, terapia biológica.

## Abstract

Denture stomatitis (DS) associated with *Candida* species has been reported in several clinical and microbiological studies. DS grade II and III according to Newton; it involves the use of antifungal therapy, the effect of this one may be affected by drug interactions or a decrease in the effect associated with increasing antifungal resistance. Therefore, the present review offers an approach to the state of the art on the use of probiotic lactobacilli as adjunctive therapies in the treatment of lesions of subprosthetic stomatitis associated with *C. albicans*. A scoping review was carried out using the databases PubMed, Scielo, LILACS and Google Scholar, in order to search for clinical studies published in English and Spanish during the last 5 years, which described the action of probiotic lactobacilli strains such as therapy in ESP associated with *C. albicans*. From this search, 2,633 articles were found, after discarding those unrelated to the objective and filtering according to the inclusion and exclusion criteria, 46 articles were selected; discarding 33 duplicates, finally obtaining 12 articles. In general, the use of probiotic lactobacilli as a treatment for ESP associated with *C. albicans* showed favorable results. However, the few clinical trials available do not allow ratifying or extrapolating these effects to a larger population, also observing quite heterogeneous methodologies and the presence of intervening variables that see the results, which indicates the need to establish clinical trials with standardized protocols that lead to obtaining statistically significant results.

**KEY WORDS (MeSH):** denture stomatitis, probiotics, oral candidiasis, *Lactobacillus*, biological therapy.

## Introducción

La Estomatitis Subprotésica (ESP) es reconocida como una entidad patológica caracterizada por la inflamación y eritema de la mucosa que soporta la prótesis, siendo la lesión más frecuente de la mucosa bucal en pacientes portadores de prótesis. Su diagnóstico se obtiene principalmente a través de la sintomatología clínica y se ha clasificado por Newton en 3 grados, de acuerdo a la severidad, la cual es progresiva. Su etiopatogenia se ha relacionado a múltiples factores tales como: trauma por prótesis mal adaptadas, reacciones alérgicas, mala higiene de la prótesis y de las mucosas, uso nocturno de la prótesis y, en lesiones Grado II y III estudios clínico-microbiológicos han asociado la presencia de levaduras del género *Candida* como agente causal<sup>1,2</sup>.

*Candida* es una levadura diploide dimórfica que se encuentra comúnmente como microbiota habitual de piel y mucosas, está excelentemente adaptada a hospederos de sangre caliente en los cuales es capaz de colonizar y proliferar<sup>1,3,4</sup>. Las especies de este género pueden dividirse en dos grupos: especies *albicans* y no *albicans*. Las no *albicans* aisladas con mayor frecuencia son: *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, sin embargo, la especie *C. albicans* es la causante de la mayor parte de las infecciones<sup>5</sup>. En estados de eubiosis, *Candida* no es patógena y se mantiene bioregulada, por lo que no puede progresar para causar infección. Se considera un patógeno oportunista, ya que, su manifestación es una condición que agrava cualquier estado disbiótico<sup>6</sup>.

*C. albicans* es la especie causante de la mayor parte de las infecciones fúngicas, esto se debe primordialmente a sus características de virulencia, derivadas de la síntesis de adhesinas e invasinas en la superficie celular, excreción de enzimas hidrolíticas y la formación de biopelículas en superficies bióticas y abióticas, así como la colonización de los tejidos que logran a través de cambios morfológicos, debido a que pueden presentarse como levaduras o hifas, ésta última expresión fenotípica le permite invadir los tejidos. La formación de biopelículas le confiere la capacidad de aumentar su virulencia y resistencia a los antifúngicos, por la confluencia de mecanismos como: regularización ascendentes de las bombas de e-flujo de drogas, formación de una matriz extracelular impermeable, tasa de crecimiento reducido de las células, diversas expresiones genéticas de resistencia y persistencia de células que debido a su estado latente no presentan un objetivo activo para el antifúngico<sup>4</sup>.

La relación que establece *C. albicans* con lesiones de ESP puede darse a través del nicho que se crea a partir de una prótesis mal adaptada, la cual genera traumas y rupturas en la barrera de la mucosa que puede ser un asiento para este microorganismo<sup>3</sup>; prótesis en mal estado que presentan porosidades en las cuales puede adherirse, así como también la higiene deficiente de las mismas que favorece la formación de biopelículas, aunado a condiciones clínicas y médicas que comprometen el sistema de defensa del hospedero

(enfermedades como diabetes, VIH- SIDA, cáncer, inmunosupresión, estados de desnutrición, exposición a radiación, uso prolongado de antibióticos, consumo de cigarrillo y alcoholismo crónico) o aquellas que comprometan el estado de la mucosa bucal (ruptura de la barrera epitelial y xerostomía)<sup>4,7-12</sup>.

El tratamiento convencional sugerido por la Asociación Dental Americana (ADA) consiste en el cese del uso nocturno de la prótesis, mejora de la higiene, uso de colutorios con clorhexidina, y uso de antimicóticos<sup>9,11,13,14</sup>; sin embargo, en este último punto existen algunas consideraciones, ya que, el uso de este tipo de tratamiento implica también la aparición de efectos secundarios e interacción con otros fármacos, a lo que se le suma el hecho de que el paciente portador de prótesis, es por lo general de la tercera edad y por ende está polimedicado; adicionalmente el efecto sobre las especies de *Candida* es poco certero debido a la creciente resistencia de este género a los antimicóticos, y finalmente el paciente debe afrontar un costo que por lo general es elevado, entendiéndose que se está en una etapa de declive de la producción económica<sup>5,15</sup>.

En contraparte, existen terapias alternativas, como la fitoterapia y un campo relativamente nuevo en el que se emplean microorganismos probióticos con el fin de obtener un beneficio en el individuo que los consume, estos actúan bajo mecanismos en los que se imposibilita el desarrollo y la expresión de las características patógenas de los microorganismos involucrados en el proceso infeccioso e incluso estimulan la inmunidad innata y adaptativa. Dentro de este universo microscópico, existen según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>16</sup>, al menos 19 especies de lactobacilos con las propiedades antes mencionadas, este género es microbiota habitual de la cavidad bucal y en distintos estudios clínicos tanto *in vitro*<sup>17-24</sup> como *in vivo*<sup>15,25-34</sup> ha presentado características excepcionales al reducir la actividad de *Candida* en mucosa bucal, e incluso se ha descrito un aumento de la actividad antagónica cuando se juntan cepas de especies de lactobacilos distintas.

Sin embargo, a pesar de los resultados alentadores, la evidencia disponible no es aún concluyente, existe cierta disparidad en los resultados de los ensayos clínicos, ya que, la diferencia estadística entre el grupo control y el experimental no le otorga al tratamiento con probiótico un beneficio igual o mayor al que ejerce el grupo control, existe diversidad en las formulaciones, vehículo, grupos ensayados, tiempo de intervención<sup>28,35,36</sup>, e inclusive las características propias de la cepa empleada, que tendrá características individuales, por ejemplo la especie *L. rhamnosus* produce un metabolito con capacidades antifúngicas, propiciando una respuesta inmunomoduladora en el hospedero, puede establecerse en boca por un período de 14 días, por lo que su seguridad está demostrada<sup>21,24,37</sup>; en el caso de la especie *L. casei*<sup>18,24,38</sup> genera una fuerte actividad antimicótica, ya que produce un péptido que des-

organiza la membrana celular e inactiva las moléculas a nivel intracelular, igualmente posee un efecto inmunomodulador interviniendo en la producción de IgA1 y IgA2 y en el caso de *L. plantarum* se ha descrito de esta especie la liberación de diversas bacteriocinas, demostrando en estudios *in vitro* una importante actividad antagónica<sup>39</sup>. Son estas variabilidades en los estudios dentro del diseño de los experimentos y diversidad de las formulaciones lo que motivan esta revisión de alcance, con el fin de servir como guía y referente a próximas investigaciones en cuanto a la toma de decisiones cuando se formule un estudio clínico, por lo tanto esta investigación tiene como objetivo ofrecer un estado del arte acerca del uso lactobacilos probióticos como alternativa en el tratamiento de lesiones de ESP asociada a *C. albicans* en estudios clínicos desarrollados en los últimos 5 años.

## Metodología

Se realizó una revisión de alcance “Scoping review” como método de búsqueda con el fin de realizar una búsqueda sistemática de la información disponible en los últimos 5 años, se utilizó la guía de extensión de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses*), PRISMS-ScR<sup>40</sup> y las recomendaciones dadas por Arksey y O’Malley<sup>41</sup> para la realización de revisiones de alcance como referentes metodológicos. Se emplearon fuentes de información electrónica: Pubmed, SciElo, LILACS Google académico, utilizando los siguientes descriptores: Estomatitis subrotésica/ Denture stomatitis/ Candidiasis bucal/ Oral Candidiasis/ Probiotics/Probióticos/ Lactobacillus/ Lactobacilos/ Candida albicans/ Candida/ Ensayos clínicos/ Clinical Trials/ Ensayos clínicos aleatorizados/ Prótesis dental total/ Denture complete/ Anciano Institucionalizado/ institutionalized elders/ y empleando el operador lógico “AND”/”Y” (TABLA 1). La búsqueda se realizó en distintas oportunidades en el período de tiempo transcurrido entre el 4 de octubre del 2019 y principios de abril del 2021.

Como criterio de inclusión se incorporaron aquellos estudios publicados en los últimos 5 años (2016-2021), en idiomas inglés y español, que describieran la acción de una o varias cepas de lactobacilos probióticos como terapia en los casos de ESP asociada a *C. albicans* en ensayos clínicos; en contraparte como criterios de exclusión, se descartaron aquellos estudios irrelevantes al tema, duplicados, ensayos *in vitro*, ensayos en animales, manuscritos y cartas al editor.

Cada uno de los estudios obtenidos fue clasificado de acuerdo al tamaño y composición de la muestra, la(s) cepa(s) de lactobacilos empleada, vehículo, concentración de las Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de probiótico, dosificación, tiempo de la intervención y resultados.

**TABLA 1.** Resumen de la búsqueda: Combinación de palabras clave en fuentes de información electrónica.

Bases de datos	Combinación de palabras clave empleadas
<b>Google académico</b>	Estomatitis subprotésica “y” probióticos/ Denture stomatitis “and” probiotics/ Estomatitis subprotésica “y” lactobacillus/ Denture stomatitis “and” lactobacillus/ Candidiasis oral “y” prótesis totales “y” probióticos/ candida associated denture stomatitis “and” institutionalized elders “and” probiotics/ effect of probiotics “and” denture wearers/ Multispecies probiotic “and” denture wearers “and” denture stomatitis/ Randomized trials “and” effects of probiotic preparations “and” denture stomatitis/ Estudios aleatorizados “y” estomatitis subprotésica “y” probióticos.
<b>Pubmed</b>	Denture stomatitis “and” probiotics/ Denture stomatitis “and” lactobacillus/ Candida albicans “and” denture stomatitis “and” probiotics/ candida albicans “and” denture stomatitis “and” lactobacillus/ oral candidiasis “and” probiotics/ oral candidiasis “and” dentures “and” probiotics/ Trials “and” Denture stomatitis “and” probiotics/ candida associated denture stomatitis “and” institutionalized elders “and” probiotics/ Effect of probiotics “and” denture wearers/ Multispecies probiotic “and” denture wearers “and” denture stomatitis/ Randomized trials “and” effects of probiotic preparations “and” denture stomatitis/
<b>SciElo</b>	Estomatitis subprotésica “y” lactobacillus probióticos/Probióticos “y” candida/ Estomatitis subprotésica “y” lactobacillus/ Antagonismo bacteriano “y” candida albicans/ Ensayos clínicos “y” estomatitis subprotésica “y” probióticos/Estomatitis subprotésica “y” probióticos/ Denture stomatitis “and” probiotics/ Denture stomatitis “and” lactobacillus/ Ensayo Clínico Controlado Randomizado “y” probióticos/ Ensayo Clínico Controlado Randomizado “y” probiotics “y” estomatitis subprotésica
<b>LILACS</b>	Candida “y” probióticos “y” bucal/ candida “and” probiotics “and” oral/ Denture stomatitis “and” probiotics/ Estomatitis subprótesis “y” probióticos/ Estomatitis subprótesis “y” lactobacillus/Oral candidiasis “and” dentures “and” probiotics/ candidiasis oral “y” dentaduras “y” probióticos /candidiasis oral “y” prótesis totales “y” probióticos/ Clinical trials “and” denture stomatitis “and” probiotics/ candida albicans “and” denture stomatitis “and” probiotics/probióticos “y” ancianos/ Randomized trials “and” effects of probiotic preparations “and” denture stomatitis

## Resultados

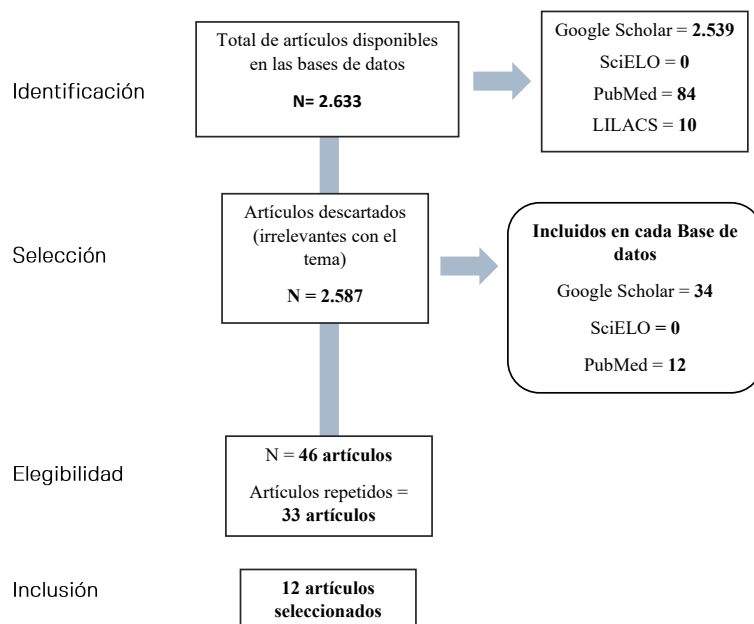
Una vez finalizada la búsqueda en cada una de las fuentes de información electrónica se procedió a identificar y cuantificar los resultados obtenidos (FIGURA 1) se obtuvo un total de 2. 633 artículos, luego de descartar aquellos resultados sin relación con el objetivo de esta investigación y de filtrar de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 46 artículos; los cuales al ser revisados minuciosamente fueron descartados 33 duplicados, teniendo como cifra final 12 artículos seleccionados.

Cada uno de los estudios fue analizado de acuerdo con el criterio empleado para medir el efecto del probiótico ensayado, tipo y tamaño de la muestra, cepa probiótica empleada, vehículo, concentración, dosis, tiempo de la intervención y conclusión que aporta (TABLA 2).

## Discusión

La bacterioterapia conduce a formas terapéuticas alternativas, principalmente en el tratamiento contra enfermedades infecciosas y muestra menos efectos colaterales que los fármacos convencionales<sup>46</sup>, los beneficios que ofrece este tipo de terapia promueven un especial interés en la comunidad

**FIGURA 1.** Etapas de la investigación.



**TABLA 2.** Estudios seleccionados.

Autores	Criterio de análisis	Muestra	Probiótico empleado	Vehículo/ Concentración/ Dosis	Tiempo de la intervención	Conclusión
Cornejo D, Lee <i>et al.</i> <sup>30</sup>	Microbiológico a través del recuento viable por método de cultivo	Adultos mayores institucionalizados > 60 años/ N= 52 (15 experimental/20 placebo= 35) 18 control	<i>L. rhamnosus GG</i>	200 ml leche semidescremada 10x7 UFC/gr 1 vez al día con el desayuno	6 meses	Existe una Disminución significativa del recuento de levaduras del género <i>Candida</i> con diferencia estadística significativa
Pulgar L, Lee <i>et al.</i> <sup>42</sup>	Parámetros bioquímicos salivales: pH, Velocidad de Flujo Salival (VFS) y concentración de proteínas	Adultos mayores institucionalizados y no institucionalizados N= 43 (experimental =13/ ESP placebo = 15/ control + probiótico =5 /control + sin probiótico =10)	<i>L. rhamnosus GG</i>	Porción de Leche 10x7 UFC/gr 1 vez al día	12 meses	No es posible comprobar un efecto del probiótico en el pH salival o VFS. Es posible relacionar el consumo de probiótico con un aumento en la concentración total de proteínas en saliva
Saavedra P, Lozano <i>et al.</i> <sup>43</sup>	Portación, recuento microbiológico, identificación de levaduras del género <i>Candida</i> en saliva y parámetros salivales (pH/ VFS)	Adultos mayores N = 66 (Diagnosticados con ESP 40 = 20 grupo con probiótico/20 grupo placebo. Sanos 26: 6 grupo tratado con probiótico/ 20 grupo placebo)	<i>L. rhamnosus GG</i>	200 ml de leche 10x7 UFC/gr Una vez al día	3 meses	Los parámetros químicos y microbiológicos salivales se mantuvieron constantes en los grupos con y sin probiótico; por lo tanto no se evidencia efecto beneficioso en las variables estudiadas
Rojas D, Aitken P <i>et al.</i> <sup>31</sup>	pH salival y VFS, recuento de especies de <i>C. albicans</i>	53 Adultos mayores portadores de Prótesis removibles con y sin ESP 35 ESP (Probiótico = 15 Placebo= 20) 18 Sanos (Probiótico = 8 Placebo = 10)	<i>L. rhamnosus GG</i>	Una porción de 200 ml de leche diaria 10x7 UFC/gr Una vez al día	6 meses	El consumo de leche con probiótico disminuyó el recuento de Levaduras del género <i>Candida</i> en los pacientes con ESP. Se observó una disminución con diferencia estadística en las variables pH y VFS en el grupo con ESP/Placebo

TABLA 2. Continuación.

Autores	Criterio de análisis	Muestra	Probiótico empleado	Vehículo/ Concentración/ Dosis	Tiempo de la intervención	Conclusión
Vergara C, Lee X <i>et al.</i> <sup>44</sup>	VFS, pH y concentración total de proteínas de saliva no estimulada	66 voluntarios mayores a 60 años divididos en 4 grupos: 40 ESP (Probiótico=20/ Placebo =20) 26 Sanos (probiótico=6/ Placebo= 20)	<i>L. rhamnosus</i> GG	Una porción de leche diaria 10x7 UFC/gr Una vez al día	3 meses	No es posible comprobar un efecto del probiótico en el pH salival o VFS, ya que estos parámetros se mantuvieron dentro de los valores normales
Lee X, Vergara C, Lozano C. <sup>32</sup>	Signos clínicos de ESP y recuentos de levaduras del Género <i>Candida</i> obtenidos de muestras salivales	36 adultos mayores de 60 años portadores de prótesis con signos de ESP (Grupo experimental=18/ Grupo control con placebo= 18)	<i>L. rhamnosus</i> SP1	Una porción de 200 ml de leche 10x7 UFC/gr Una vez al día (de lunes a viernes)	12 meses	El empleo del probiótico en conjunto con un protocolo de higiene reduce la severidad de ESP en los pacientes.
Miyazima T, Ishikawa K, Mayer M, <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Recuento de niveles de <i>Candida spp</i> a través de muestras orales obtenidas mediante enjuague	60 individuos portadores de prótesis colonizadas por especies de <i>Candida</i> 40 Grupo experimental ( <i>L. acidophilus</i> = 20/ <i>L. rhamnosus</i> = 20) 20 Grupo control (Placebo)	<i>L. acidophilus</i> NCFM <i>L. rhamnosus</i> Lr-32	Dos quesos de 20g suplementados con probióticos 10x8 y 10x9 UFC/gr Cada 2 semanas	8 semanas	El consumo diario de queso suplementado con probióticos, ya sea con <i>L. acidophilus</i> NCFM o <i>L. rhamnosus</i> Lr-32, pudo reducir la colonización de <i>Candida</i> oral en usuarios de dentaduras removibles completas
Rane D, Nayakar R, Harakuni S, <i>et al.</i> <sup>45</sup>	Identificación y recuento de las UFC de especies de <i>Candida</i> aisladas de la superficie palatina y la superficie de la prótesis	60 Pacientes portadores de prótesis totales con una edad mayor a 50 años (Divididos por grupos etarios)	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>B. longum</i>	Polvo encapsulado No específica 1 cápsula al día	5 semanas	El uso de un producto probiótico de múltiples especies puede representar una alternativa en el tratamiento para la reducción de las infecciones por <i>Candida</i> en la cavidad bucal de los usuarios de prótesis de edad avanzada
Chhabra T, Shah V, y SeThuraman R. <sup>33</sup>	Recuento de UFC de especies de <i>Candida</i> obtenidas después de realizar hisopado palatino	65 pacientes edéntulos Grupo control = 32 Grupo experimental (adhesivo + probiótico)= 33 (Se realizó cruce de pacientes a la 5ta semana)	<i>L. rhamnosus</i> HS111 <i>L. acidophilus</i> HS101 <i>B. bifidum</i>	15 gramos de adhesivo para prótesis 10 <sup>8</sup> UFC/g Aplicación del adhesivo: 3 veces al día por 5 semanas	11 semanas	los probióticos pueden desempeñar un papel importante en la disminución de la cantidad de <i>Candida</i> en pacientes desdentados
Rajasekhar B, Gujjari A, Shankaregowda, R. <sup>34</sup>	Recuento de las UFC de levaduras del género <i>Candida</i> obtenidas de muestras de la zona interna de la prótesis	20 Pacientes portadores de prótesis total removible (10 Pacientes con diabetes y 10 pacientes sanos)	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>	Polvo diluido de probiótico comercial en un vaso con agua No específica Una vez al día	30 días	El recuento de <i>C. albicans</i> se redujo en ambos grupos durante el uso de probióticos, pero la reducción fue mayor en sujetos diabéticos controlados que mostraron resultados estadísticamente significativos
Hamed A y Alaa E. <sup>26</sup>	Recuentos de <i>C. albicans</i> de muestras de saliva y medición de las áreas eritematosas	27 pacientes divididos en 3 grupos (control, probiótico y prebiótico)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB (Cepa no viable, tratado con calor)	Sobre de 160 mg de cultivo neutralizado y liofilizado que puede disolverse en agua 10 mil millones/160 mg 1 sobre, 2 veces al día	15 días	El probiótico y el prebiótico lograron reducir los recuentos de <i>C. albicans</i> y las áreas eritematosas inflamatorias asociadas con la estomatitis protésica
Valdés F, Lee X, Lozano C, <i>et al.</i> <sup>15</sup>	Examen clínico Intraoral y recuento de levaduras de <i>Candida</i> obtenidas de muestras de saliva no estimulada	28 Adultos mayores institucionalizados portadores de PR con diagnóstico de ESP (Grupo experimental = 13 Grupo control con placebo = 15)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Sp1	200 ml de Leche 10x7 UFC/gr 1 vez al día	6 meses	La ingesta diaria de un lácteo enriquecido con probiótico, junto a una intervención educativa en salud oral son medidas efectivas para la reducción del recuento de <i>Candida</i> y de la prevalencia de ESP



científica, esto se puede notar en la cantidad de artículos y estudios asociados a esta temática; cuya búsqueda en las fuentes de información electrónicas anteriormente mencionadas tuvo como resultado 2.633 estudios. Es muy amplio el rango de acción de la terapia con probióticos, ya que, sus beneficios van más allá de sus orígenes históricos<sup>47,48</sup>, es decir, como tratamiento coadyuvante de afecciones gastrointestinales, estos se han expandido al control de trastornos alérgicos, infecciones urogenitales, fibrosis quística<sup>49</sup>, e incluso en ciertas afecciones que pareciera no tener relación con agentes bacterianos, tales como diabetes, obesidad y varios tipos de cáncer<sup>46</sup>. En el campo de la nutrición, es notable la acción de los probióticos, ya que, éstos tienen influencia en el metabolismo de las proteínas, carbohidratos, digestión de lactosa y asimilación de aminoácidos, además de proveer un efecto preventivo sobre enfermedades infecciosas de tipo respiratoria, urinaria, endocrina, entre otras<sup>50</sup>.

Los beneficios de la bacterioterapia son extensivos a la cavidad bucal; su empleo como terapia coadyuvante en el área de la odontología se ha descrito con anterioridad, reportándose dentro de este campo beneficios en distintas vertientes de la salud bucal como periodoncia<sup>51</sup>, control de caries y halitosis<sup>52</sup>, por señalar algunos ejemplos. Igualmente el empleo de probióticos con el fin de restablecer el equilibrio de la microbiota en casos de infecciones causada por levaduras del género *Candida* está documentado en la literatura; uno de los primeros estudios en este campo fue publicado en el año 2007 por Hatakka y colaboradores<sup>28</sup>, los cuales concluyeron que “los probióticos podrían usarse regularmente como un medio profiláctico o terapéutico, sin efectos secundarios, para reducir los niveles de *Candida*”. Posteriormente los resultados de estudios *in vitro* reportan una actividad antagonista importante de especies de lactobacilos sobre levaduras del género *Candida*<sup>17-25</sup>, el avance de estos ensayos *in vitro* es tal, que a través de técnicas moleculares se ha logrado entender los mecanismos que ejecutan este efecto antagonista<sup>21,22,37,39</sup>.

Como se mencionó con anterioridad, la ESP es una entidad patológica que puede estar asociada principalmente a *C. albicans*, o a otras especies de este mismo género, esto se ha comprobado a través de diversos estudios clínico-microbiológicos. El diagnóstico de esta lesión se realiza a través de la sintomatología clínica, y fue clasificada según Newton en 3 grados dependiendo de su severidad<sup>1</sup>. En este orden de ideas, el estudio de de Valdés y cols<sup>15</sup> en el 2017 incluye un enfoque clínico más detallado, debido a que durante su intervención se describe el grado de ESP de cada uno de los participantes, durante los 6 meses que se aplicó el probiótico 8 de los 13 pacientes del grupo experimental presentaron mejoría en sus condiciones clínicas, 5 erradicaron la patología, e inclusive se describe como disminuye la severidad de la lesión en un participante de grado III a grado I. Concluidos los 6 meses es suspen-

dido el suministro de probiótico, luego, después de 6 meses los participantes fueron nuevamente examinados observándose un estado de la severidad de ESP similar o incluso más grave que el establecido a principios del estudio; estos autores sugieren que el efecto del probiótico sobre la actividad de *Candida* estaría ligado a su administración constante, por lo tanto, se requiere del contacto directo con la biopelícula patogénica para que se logre modificar de forma transitoria la microbiota de la cavidad bucal; tales resultados corroboran las consideraciones plasmadas en el consenso OMS/FAO<sup>16</sup> al afirmar que el efecto probiótico se logra por la ingesta diaria.

Es importante destacar que al definir la ESP como una lesión caracterizada por inflamación y eritema de la mucosa que soporta la prótesis, la dimensión clínica debería ser también evaluada para determinar si el tratamiento fue efectivo, en este sentido, cabe mencionar que el estudio de Hameed y Alaa<sup>26</sup> en el 2021 midió el área inflamada antes y después de la intervención, obteniendo una disminución significativa de la zona eritematosa después de emplear una cepa de *L. acidophilus* LB y un prebiótico.

En cuanto al diseño de estudio de las investigaciones seleccionadas, se puede indicar la preferencia de estos autores por los estudios aleatorizados y el empleo de enmascaramiento, con las variantes de ciego simple (Hameed A y Alaa E<sup>26</sup>), doble ciego (Miyazima T<sup>29</sup>, Chhabra T<sup>33</sup>) y triple ciego (Grupo de la Universidad de Chile<sup>15,30,31,42-44</sup>, Lee X<sup>32</sup>); sin embargo, en los estudios de Rane P *et al.*<sup>45</sup> y Rajasekhar B *et al.*<sup>34</sup> se obvia este método, ya que en el estudio de Rane P<sup>45</sup> solamente distribuyeron los pacientes en tres grupos dependiendo del rango de las edades de estos participantes, y Rajasekhar *et al.*<sup>34</sup>, por su parte, dividieron a los pacientes en dos grupos: diabéticos controlados y no diabéticos. La ventaja de emplear el ciego en los ensayos clínicos aleatorizados consiste en que se puede mantener la igualdad de condiciones de los grupos durante la ejecución debido a que se reduce el sesgo de información que puede surgir bajo la influencia física o psicológica del conocimiento de las intervenciones recibidas, e incluso algunos estudios metodológicos han establecido que los ensayos clínicos aleatorizados en los que no se emplea el ciego suelen sobreestimar el efecto de las intervenciones<sup>53,54</sup>. Se destaca el estudio de Chhabra T. *et al.*<sup>33</sup> que plantearon en su intervención el cruce de los grupos control y experimental a la sexta semana, dándole mayor peso metodológico a esta investigación y por consiguiente mayor validez a sus resultados. Finalmente, ninguna investigación empleó en el grupo control el tratamiento antifúngico de elección, lo cual no permite demostrar que la preparación es superior o equivalente al tratamiento estándar existente, asimismo, el empleo de placebo en los ensayos clínicos es un punto controversial, ya que a un grupo de la muestra se le estaría privando de un tratamiento efectivo<sup>55</sup>.

Con relación al componente microbiológico y las técnicas empleadas para determinar los contajes de *Candida* antes y después de cada intervención, fue similar en los estudios de Valdés F, Cornejo D, Rojas D, Saavedra y Lee X *et al.*<sup>15,30-32,43</sup>, los cuales recolectaron muestras de saliva no estimulada de los pacientes y posteriormente realizaron recuento de células viables en agar Sabouraud Dextrosa. En cuanto a la recolección de la muestra, se observa cierta similitud con el estudio de Miyazima T *et al.*<sup>29</sup>, las cuales fueron obtenidas de enjuagues con solución salina fisiológica estéril, centrifugadas y luego inoculadas en medio de cultivo con agar Sabouraud Dextrosa para realizar recuento de las unidades formadoras de colonias (UFC); asimismo, en el estudio realizado por Hameed A. y Alaa E<sup>26</sup> se obtuvieron muestras de saliva que posteriormente fueron inoculadas en el mismo medio de cultivo y analizadas bajo la misma técnica, adicionalmente se midió la capacidad de formación de biopelículas basados en el crecimiento, tinción y la cuantificación de biopelículas. En contraparte, en los ensayos clínicos realizados por Rane D. *et al.*<sup>45</sup>, y Chhabra T *et al.*<sup>33</sup>, se emplearon hisopados de la zona interna de la prótesis y de la zona del paladar que está en contacto con la prótesis, sin embargo, en el estudio de Rajasekhar B *et al.*<sup>34</sup> solamente se recolectaron muestras de hisopados de la superficie interna de la prótesis; en estas tres investigaciones se hicieron cultivos en agar Sabouraud Dextrosa para posteriormente realizar recuento de unidades formadoras de colonias. Se puede destacar que 9 de los 10 estudios que midieron esta variable presentaron una disminución estadísticamente significativa de las UFC de especies de *Candida* después de la intervención.

La cepa probiótica empleada con más frecuencia fue *L. rhamnosus*, presente en 11 estudios, de los cuales en 7 se empleó como única especie probiótica a ensayar, entendiendo la variabilidad de especies que existen en la cavidad bucal, debido a que cada individuo presenta diferentes combinaciones de especies. Autores como Fierro *et al.*<sup>46</sup> en el 2017 sostienen que se debería emplear una mezcla de cepas beneficiosas en lugar de una sola; con el fin de obtener el beneficio en conjunto de cada una de las características de las especies a emplear y como consecuencia aumentar el efecto antagónico, obteniendo mayores beneficios. Dentro de los estudios que se ciñen a este paradigma multicepa se pueden mencionar los realizados por Miyamiza T *et al.*<sup>29</sup> (*L. acidophilus* NCFM, *L. rhamnosus* Lr-32), Rane D *et al.*<sup>45</sup> (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. longum*), Chhabra T *et al.*<sup>33</sup> (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus* HS101, *B. bifidum*) y Rajasekhar B. *et al.*<sup>34</sup> (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. longum*, *B. bifidum* y *S. boulardii*). Un factor importante a resaltar es la procedencia de las cepas probióticas empleadas, todos los autores refieren haber empleado cepas de uso comercial: Sacco System (Lee X *et al.*<sup>32</sup>), lactelol fort® Carnot Labs (Hameed A y Alaa E<sup>26</sup>), DuPont™ Danisco® (Miyamiza T *et al.*<sup>29</sup>), Zenith

nutrition (Rane D *et al.*<sup>45</sup>), Mitushi Pharmaceuticals (Chhabra T *et al.*<sup>33</sup>) y FLO-RA-SB Discovery® Mankind Pharmaceuticals (Rajasekhar B. *et al.*<sup>34</sup>).

Por otro lado, el vehículo también varía desde una bebida láctea, como se presenta en los ensayos realizados en la Universidad de Chile<sup>15,30,31,42-44</sup>, queso (Miyamiza T *et al.*<sup>29</sup>), un compuesto granulado disuelto en agua (Rajasekhar B *et al.*<sup>34</sup> y Hameed A y Alaa E<sup>26</sup>) y por último adhesivo para prótesis (Chhabra T *et al.*<sup>33</sup>). En cuanto a este punto, Miyazima T *et al.*<sup>29</sup> en su estudio señalan que si bien suplementar un alimento como el queso con una carga de probióticos es viable, la permanencia de este tipo de vehículos en la cavidad bucal serán solamente durante el ciclo masticatorio, además, si el paciente está usando la prótesis, los probióticos no podrán ponerse en contacto con la superficie palatina, por lo que sugieren la adición de cepas probióticas en la zona interna de la prótesis con un vehículo que permita que éste se mantenga intacto por un tiempo prolongado; estas consideraciones son puestas en práctica por Chhabra T *et al.*<sup>33</sup> al emplear un adhesivo para prótesis suplementado con probióticos, el cual se mantuvo estable por un período de 3 meses.

Igualmente, la concentración del probiótico es otra variable a considerar, el grupo de la Universidad de Chile empleó una concentración de  $10 \times 10^7$  UFC/gr en la bebida láctea, Miyazima T *et al.*<sup>29</sup> emplearon  $10 \times 10^8$  y  $10 \times 10^9$  UFC/gr en las porciones de queso, la mezcla probiótica empleada por Chhabra T *et al.*<sup>33</sup> contaba con  $10 \times 10^8$  UFC/gr. Por lo tanto, los contajes bacterianos utilizados oscilan dentro del rango recomendado por la OMS/FAO<sup>16</sup> en el 2002 para alcanzar el efecto probiótico. Respecto al tiempo de intervención del tratamiento, en los estudios de Pulgar L. *et al.*<sup>42</sup> así como el de Lee X *et al.*<sup>32</sup> se desarrollaron los ensayos clínicos más prolongados, con un total de 12 meses, y el más corto (15 días) fue el estudio de Hameed y Alaa<sup>26</sup>; en promedio el tiempo de la intervención en los estudios seleccionados fue de 20 semanas.

Cabe destacar que dentro de los estudios clínicos seleccionados, el de Hameed y Alaa<sup>26</sup> publicado en el 2021, expone que adicional al uso de la cepa probiótica se empleó un compuesto prebiótico comercial elaborado a base de ajo obteniendo efectos positivos; estos autores refieren que el empleo de prebióticos en conjunto con los probióticos puede llegar a obtener mejores resultados que el tratamiento convencional sin efectos secundarios. Según De Vrese y Schrezenmeir<sup>56</sup>, el prebiótico es un producto que produce cambios específicos tanto en la composición como en la actividad de la microbiota, brindando beneficios al hospedero.

En otro orden de ideas, el grupo de autores provenientes de la Universidad de Chile señalan que dentro de sus estudios se emplearon variables que no son válidas para medir el efecto del probiótico; lo exponen Pulgar L, Rojas D, Saavedra P, y Vergara C *et al.*<sup>31,42-44</sup> con relación a los parámetros Volumen del flujo salival (VFS) y las variaciones del pH salival, ninguno de estos estudios

presentó diferencia estadísticamente significativa con respecto al uso del probiótico *L. rhamnosus*. Este hallazgo contradice las hipótesis de Hatakka *et al.*<sup>28</sup> en el 2007 y Miyazima T *et al.*<sup>29</sup> en el 2017, las cuales sugieren que el uso de probióticos podría promover el aumento de la salivación y la disminución de xerostomía en los pacientes. Sin embargo, Pulgar *et al.*<sup>42</sup> plantean que se podría hacer una excepción con la variable “concentración total de proteínas en saliva” si en la realización de futuros estudios se tipifica el perfil proteico de cada uno de los participantes.

Con relación al punto anterior, Saavedra y *et al.*<sup>43</sup> en el 2016, además del recuento de levaduras del género *Candida*, emplearon las variables VFS y pH salival para medir el efecto del tratamiento, sin embargo, los valores se mantuvieron similares durante el desarrollo del estudio, estos autores plantean que el resultado pudo verse afectado por variables no controladas antes del inicio del tratamiento; como la presencia de enfermedades base, la polimedicación y los aspectos de higiene oral y protésica. En relación con este último punto, en los ensayos realizados por Miyazima *et al.*<sup>29</sup> en el 2017, Lee X. *et al.*<sup>32</sup> en el 2019, Rajasekhar *et al.*<sup>34</sup> en el 2021 y Hameed y Alaa<sup>26</sup>. en el 2021 lograron manejar dichas variables externas al emplear en sus intervenciones un protocolo educativo con el fin de instruir a los pacientes, de esta manera obtuvieron resultados positivos en cuanto a la reducción de los niveles de *Candida*, por lo tanto, el factor de la higiene bucal pareciera ser un factor determinante.

Un punto en común de todos los estudios seleccionados, es el empleo de la estadística descriptiva, esto se debe a la baja cantidad de muestra que impide hacer inferencias estadísticas para grupos más grandes. El tratamiento de los datos es variado en cada uno de los estudios, sin embargo, el grupo de investigadores de la Universidad de Chile<sup>15,30-32,42-44</sup> tienen como similitud el uso del test de Shapiro Wilk para determinar el tipo de distribución de la muestra, y para evaluar las variables cuantitativas no normales emplearon el test no paramétrico de Wilcoxon con el fin de determinar la diferencia estadística, mientras que para aquellos datos con distribución normal se aplicó una T-test; por último, emplearon el test no paramétrico de Kruskal Wallis para comparar los grupos entre sí.

Por otra parte, Hameed y Alaa<sup>26</sup>. en 2021 emplearon en su estudio un ANOVA unidireccional para determinar la diferencia entre los grupos y la prueba t de student para analizar los grupos entre sí. Rajasekhar B *et al.*<sup>34</sup> en el 2020, por su parte, emplearon la prueba t de muestras pareadas, la prueba t de muestras independientes y la prueba ANOVA de medidas repetidas, esta última prueba es igualmente empleada por Chhabra T *et al.*<sup>33</sup> en 2019 y adicionalmente emplearon ajuste de Bonferroni para la comparación por pares entre los grupos. Asimismo, Miyazima *et al.*<sup>29</sup> en el 2017 para determinar la distribución normal de las variables estudiadas emplearon la prueba

de Kolmogorov-Smirnov, y debido a que no todas las variables cuantitativas tenían dicha distribución estos autores optaron por pruebas no paramétricas como Chi cuadrado, para la comparación de los niveles de *Candida spp* utilizaron la prueba de comparaciones múltiples de Tukey, y para determinar la prevalencia de este género usaron la prueba de comparaciones múltiples de Sidak. En cuanto a Rane *et al.*<sup>45</sup> en el 2018 emplearon la prueba de ANOVA de Kruskal Wallis para comparar colectivamente los grupos a ensayar, la comparación del uso previo y posterior del probiótico en los 3 grupos se determinó utilizando la prueba U de Mann-Whitney y para determinar la variación del número de colonias se empleó una prueba T pareada.

## Conclusiones

El empleo de especies de lactobacilos probióticos como tratamiento de ESP asociada al género *Candida* se basa en una perspectiva terapéutica de devolver el estado de equilibrio de la microbiota y del microbioma del hospedero, contrario al paradigma tradicional de emplear un fármaco que elimina el agente patógeno pero que quizás no logra atacar el origen de esta disbiosis, lo cual podría conducir a la reinfección luego de haber finalizado dicho tratamiento.

Este campo presenta ventajas desde el punto de vista de sus variables clínicas y microbiológicas, que pueden ser medidas con cierta facilidad durante el desarrollo de los ensayos, aportando resultados más cercanos a tratar las características de esta entidad patológica, es decir, el grado de inflamación de la mucosa asociada a la prótesis y la presencia de especies del género *Candida*, por lo que se recomienda su evaluación en conjunto. Adicionalmente, se entiende que el tratamiento de esta lesión debido a su multicausalidad debe ser integral, por lo que se sugiere la implementación de protocolos educativos centrados en la higiene bucal y el mantenimiento de las prótesis dentro de los ensayos clínicos, ya que, estas prácticas a su vez forman parte del control de las biopelículas de levaduras del género *Candida*.

Dentro de las limitaciones de esta área de estudio, se evidencia que a pesar de que se han obtenido resultados positivos de la mayoría de estudios disponibles, solamente se logró recopilar 12 ensayos clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión, por lo que se requiere la realización de más estudios que confirmen estos efectos positivos; otra limitante es la diversidad de variables a tomar en cuenta (tamaño de la muestra, probiótico empleado y su concentración, entre otros) y las diferencias del contexto de cada uno de los estudios, lo que no permite efectuar comparaciones efectivas de los resultados, por lo tanto, se recomienda la realización de estudios clínicos a mayor escala e igualdad de parámetros con la finalidad de que los resultados puedan ser contrastables.

De igual manera, se sugiere el establecimiento dentro del protocolo de investigación de un grupo control en el que se emplee la terapia antifúngica convencional con el fin de darle mayor peso a las futuras investigaciones. Asimismo, el vehículo que podría resultar más adecuado es aquel que pueda ser fácilmente administrado en la base interna de la prótesis, aumentando su sustentabilidad en boca y quizás aportando también un efecto preventivo, si las características del excipiente permiten garantizar la viabilidad del probiótico. Igualmente, al incluir dentro del diseño de la intervención un cruce de los grupos, manteniendo el enmascaramiento; podría aumentar el peso metodológico de los ensayos clínicos. Finalmente es importante cumplir con los protocolos internacionales de evaluación de cepas potencialmente probióticas, ya que, a pesar de que las cepas comerciales poseen una reconocida capacidad probiótica, su actividad *in vitro* sobre un microorganismo de interés debe ser comprobada previamente antes de escalar a nivel *in vivo*.

## Referencias

1. Epstein JB. Diagnosis and treatment of oropharyngeal candidiasis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2003;15(1):91-102. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18088663/>
2. Koeck B. *Prótesis Completas*. 4a ed. Elsevier M, editor. Barcelona; 2007. 344-346 p.
3. Loza L, Fu Y, Ibrahim AS, Sheppard DC, Filler SG, Edwards JE. Functional analysis of the *Candida albicans* ALS1 gene product. *Yeast.* 2004; 21(6): 473-82. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15116430/>
4. 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. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26920876/>
5. Muadcheingka T, Tantivitayakul P. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. *Arch Oral Biol [Internet].* 2015; 60(6): 894-901. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819801/>
6. Kauffman C. *Goldman's Cecil medicine*. In: Saunders, editor. *Goldman's Cecil medicine*. 24th ed. Philadelphia; 2012. p. 1986-90.
7. 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. Artículo disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801147/>
8. Chanda W, Joseph TP, Wang W, Padhiar AA, Zhong M. The potential management of oral candidiasis using anti-biofilm therapies. *Med Hypotheses [Internet].* 2017; 106: 15-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2017.06.029>
9. Telles DR, Karki N, Marshall MW. Oral Fungal Infections: Diagnosis and Management. *Dent Clin North Am [Internet].* 2017; 61(2): 319-49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2016.12.004>
10. Hoare A, Marsh PD, Diaz PI. Ecological Therapeutic Opportunities for Oral Diseases. *Microbiol Spectr.* 2017; 5(4): 1-23. Artículo disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573124/>
11. Giannini PJ, Shetty K V. Diagnosis and management of oral candidiasis. *Otolaryngol Clin North Am [Internet].* 2011; 44(1): 231-40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2010.09.010>
12. Suárez R, Vicia O. Factores de riesgo asociados a la aparición de la estomatitis subprótesis Risk. 2015; 21(1): 84-95. Artículo disponible en línea en: <http://www.revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/709/1160>

13. Urzúa-Orellana B, Palma-Fluxá P, Salinas-Flores JO, Lee-Muñoz X, Cortés-Coloma A, Vergara-Núñez C, et al. Efecto de miconazol sobre el recuento de levaduras en candidiasis asociada a estomatitis protésica. *Rev clínica periodoncia, Implantol y Rehabil oral*. 2018; 11(2): 102-5. Artículo disponible en línea en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0719-01072018000200102](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072018000200102)
14. Ucar A, Rojas G, Ballester A. Acción de agentes químicos en la eliminación de *Candida albicans* sobre prótesis dentales. *Acta odontológica Venez*. 2007; 45(2): 1-9. Artículo disponible en línea en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-63652007000200007](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652007000200007)
15. Valdés F. Efecto de la educación en higiene oral y de la ingesta de un lácteo con probiótico en adultos mayores portadores de prótesis removible [Internet]. Universidad De Chile; 2017. Available from: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/143491>
16. FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002; 1-11. Artículo disponible en línea en: [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)
17. Chew S, Cheah YK, Seow H, Sandai D, Than L. In vitro modulation of probiotic bacteria on the biofilm of *Candida glabrata*. *Anaerobe*. 2015; 34: 132-8. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028405/>
18. Song Y, Lee S. Inhibitory effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* on *Candida* biofilm of denture surface. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2017; 76: 1-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.12.014>
19. Catanoze IA, Cunha BG, Costa GQ, Freitas da Silva EV, Duque C, Guiotti AM. Antagonistic effect of isolated and commercially available probiotics on the growth of *Candida albicans* on acrylic resin denture surfaces. *J Prosthet Dent* [Internet]. 2020; 1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.10.005>
20. Oliveira VMC, Santos SSF, Silva CRG, Jorge AOC, Leão MVP. *Lactobacillus* is able to alter the virulence and the sensitivity profile of *Candida albicans*. *J Appl Microbiol*. 2016; 121(6): 1737-44. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27606962/>
21. Allonsius CN, van den Broek MFL, De Boeck I, Kiekens S, Oerlemans EFM, Kiekens F, et al. Interplay between *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Candida* and the involvement of exopolysaccharides. *Microb Biotechnol*. 2017; 10(6): 1753-63. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28772020/>
22. Allonsius CN, Vandenheuvel D, Oerlemans EFM, Petrova MI, Donders GGG, Cos P, et al. Inhibition of *Candida albicans* morphogenesis by chitinase from *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Sci Rep* [Internet]. 2019; 9(1): 1-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-39625-0>
23. Galvis Y, Serrano K, Varela Y, Medina J, Martínez C, et al. Actividad antagónica de lactobacilos probióticos sobre *Candida albicans* aisladas de lesiones bucales en pacientes con enfermedades sistémicas. 2021; 22(1): 1-45. Artículo disponible en línea en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/odontologia/revista/vol22n1/art01.pdf>
24. Matsubara VH, Wang Y, Bandara HMHN, Mayer MPA, Samaranayake LP. Probiotic lactobacilli inhibit early stages of *Candida albicans* biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2016; 100(14): 6415-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-016-7527-3>
25. Pereira Leão MV, Tavares A, Gonçalves e Silva CR, Ferreira dos Santos SS, Campos J, Dias de Oliveira L. *Lactobacillus rhamnosus* intake can prevent the development of Candidiasis. *Clin Oral Investig*. 2018; 22(7): 2511-2518. Artículo disponible en línea en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-018-2347-8>
26. Hameed A, Alaa E. Clinical and Microbiological Evaluation of the Effect of Heat Killed *Lactobacillus Acidophilus* and Garlic Extract on *Candida Albicans* in a Group of Elderly Denture Wearers. *Egypt Dent J* [Internet]. 2021 Apr 1; 67(2): 1475-86. Available from: [https://edj.journals.ekb.eg/article\\_160112.html](https://edj.journals.ekb.eg/article_160112.html)
27. Ishikawa K, Mayer M, Miyazima T, Matsubara V, Silva E, Paula C, et al. A multispecies probiotic reduces oral *Candida* colonization in denture wearers. *J Prosthodont*. 2015; 24(3): 194-9. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25143068/>
28. Meurman J, Poussa T, Hatakka K, Yli-Knuuttila H, Richardson M, Korpela R, et al. Probiotics Reduce the Prevalence of Oral *Candida* in the Elderly—a Randomized Controlled Trial . *J*



- Dent Res. 2009; 86(2): 125-30. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17251510/>
29. Miyazima T, Ishikawa K, Mayer M, Saad S, Nakamae A. Cheese supplemented with probiotics reduced the *Candida* levels in denture wearers-RCT. *Oral Dis* [Internet]. 2017 Oct; 23(7): 919-25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/odi.12669>
  30. Daniela C. Efecto del consumo de una bebida lactea enriquecida con probiótico durante 6 meses en el recuento de levaduras del género *Candida* y bacterias del género *Lactobacillus* en adultos mayores portadores de prótesis parcial removible con y sin estomatitis protés [Internet]. Universidad De Chile; 2016. Available from: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/141899>
  31. Rojas D. Efecto de leche suplementada con probiótico en el recuento y diversidad de levaduras del género *Candida* asociado a pH y velocidad de flujo salival, en adultos mayores portadores de prótesis removible con estomatitis protésica [Internet]. Universidad de Chile; 2016. Available from: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/142534>
  32. Lee X, Vergara C, Lozano C. Severity of *Candida* associated denture stomatitis is improved in institutionalized elders who consume *Lactobacillus rhamnosus* SP 1. *Aust Dent J* [Internet]. 2019 Sep 14; 64(3): 229-36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/adj.12692>
  33. Chhabra T, Shah V, Sethuraman R. Comparative Evaluation of Colony Forming Units of *Candida* After Using Plain and Probiotic Added Denture Adhesive in Completely Edentulous Patients: A Randomised Crossover Trial. *J Clin Diagnostic Res*. 2019; 13(6): 7-12. Artículo disponible en línea en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01981351/full?cookiesEnabled>
  34. Rajasekhar B, Gujjari A, Shankaregowda R, Durbakula K. Effect of probiotics on *Candida* in diabetic and nondiabetic complete denture wearers – An In vivo study. *J Interdiscip Dent* [Internet]. 2020; 10(3): 111. Available from: <http://www.jidonline.com/text.asp?2020/10/3/111/304156>
  35. Mundula T, Ricci F, Barbetta B, Baccini M, Amedei A. Effect of Probiotics on Oral Candidiasis : A Systematic. *Nutrients*. 2019; 11(2449): 1-19. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615039/>
  36. Ai R, Wei J, Ma D, Jiang L, Dan H, Zhou Y, et al. A meta-analysis of randomized trials assessing the effects of probiotic preparations on oral candidiasis in the elderly. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2017; 83(October 2016): 187-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.04.030>
  37. Braunsdorf C, Grumaz C, Lorenz S, Stevens P, Wagener J, Mu C, et al. Antifungal defense of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG is mediated by blocking adhesion and nutrient depletion. *PLoS One*. 2017; 12(10): 1-19. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29023454/>
  38. Zavisic G, Petricevic S, Radulovic Z, Begovic J, Golic N, Topisirovic L, et al. Probiotic features of two oral *Lactobacillus* isolates. *Brazilian J Microbiol*. 2012; 43(1): 418-28. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24031847/>
  39. Sharma A, Srivastava S. Anti-*Candida* activity of spent culture filtrate of *Lactobacillus plantarum* strain LR/14. *J Mycol Med* [Internet]. 2014; 24(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2013.11.001>
  40. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Oct 2; 169(7): 467-73. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M18-0850>
  41. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol Theory Pract*. 2005; 8(1): 19-32. Artículo disponible en línea en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1364557032000119616>
  42. Pulgar L. Efecto del consumo de leche enriquecida con probiótico en las características salivales de adultos mayores portadores de prótesis removible con y sin estomatitis protésica asociada a candidiasis oral, a 12 meses de iniciada la intervención [Internet]. Universidad De Chile; 2016. Available from: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/142518>

43. Saavedra P. "Asociación de parámetros salivales, recuento e identificación de levaduras del género *Candida* en sujetos portadores de prótesis removible con y sin estomatitis protésica, luego de consumir leche con probiótico durante tres meses." [Internet]. Universidad De Chile; 2016. Available from: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/137662>
44. Vergara C. Efecto del consumo de leche enriquecida con probióticos en las características salivales de adultos mayores portadores de prótesis removible con y sin estomatitis protésica asociada a candidiasis oral [Internet]. Universidad De Chile; 2016. Available from: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/137673>
45. Rane D, Nayakar R, Harakuni S PR. To evaluate the effect of probiotics on the prevalence of oral *Candida* organisms in denture wearers: An in vivo study. *Indian J Heal Sci Biomed Res* [Internet]. 2018; 11(2): 136-45. Available from: <https://www.ijournalhs.org/article.asp?issn=2542-6214;year=2018;volume=11;issue=2;spage=136;epage=145;aulast=Rane>
46. Fierro-Monti C, Aguayo-Saldías C, Lillo-Climent F, Riveros-Figueroa F, Dentistry P, Professor A. Role of probiotics as bacteriotherapy in dentistry: a literature review. 2017; XIX: 0-2. Available from: [http://www.scielo.edu.uy/pdf/ode/v19n30/en\\_1688-9339-ode-19-30-00004.pdf](http://www.scielo.edu.uy/pdf/ode/v19n30/en_1688-9339-ode-19-30-00004.pdf)
47. Jørgensen MR, Keller MK. Use of Probiotics in Future Prevention and Treatment of Oral Infections. In: *Oral Infections and General Health* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 125-36. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-25091-5\\_12](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-25091-5_12)
48. López-Brea M, Domingo D. Antibioticoterapia con probióticos. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2007; 20(2): 170-81. Available from: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/20/2/170.pdf>
49. Singh VP, Sharma J, Babu S, Rizwanulla, Singla A. Role of probiotics in health and disease: a review. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2013 Feb; 63(2): 253-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23894906/>
50. Mendoza Villanueva K. Situación Actual Y Perspectivas De Las Aplicaciones De Los Probióticos En La Industria Alimentaria Y Sus Efectos En La Salud Humana [Internet]. Universidad Cesar Vallejo. Universidad César Vallejo; 2015. Available from: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/117?show=full>
51. Gutiérrez R, Salas E. Cepas de bacterias probióticas como terapia coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Revisión de la literatura. *Rev Odontológica los Andes*. 2018; 13(1): 62-78. Artículo disponible en línea en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/odontoula/article/view/10364>
52. Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Probiotic treatment in the oral cavity: An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010; 15(5): 677-80. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173706/>
53. Letelier L, Manríquez J, Carlos J, Claro J. El «ciego» en los ensayos clínicos ¿importa? 2004; 1137-9. Artículo disponible en línea en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872004000900016](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004000900016)
54. Bang H, Ni L, Davis CE. Assessment of blinding in clinical trials. *Control Clin Trials*. 2004; 25(2): 143-56. Artículo disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15020033/>
55. Lazcano-ponce E, Salazar-martínez E, C M. Ensayos clínicos aleatorizados : variantes , métodos de aleatorización , análisis , consideraciones éticas y regulación. 2004;46(6). Artículo disponible en línea en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342004000600012](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342004000600012)
56. De Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. In: *Functional Foods: Sources, Health Effects and Future Perspectives* [Internet]. 2008. p. 1-66. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/10\\_2008\\_097](http://link.springer.com/10.1007/10_2008_097)