

EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LAS CANDIDIASIS ORALES CON NISTATINA Y/O MICONAZOL



AMANDA CASTAÑEDA PADRÓN*,
ALBERTO RODRÍGUEZ-ARCHILLA*

* Facultad de Odontología. Universidad de Granada.

R *Antecedentes:* La candidiasis oral es una de las infecciones fúngicas oportunistas más comunes causada por especies del género *Candida*, sobre todo, *C. albicans*. La nistatina y el miconazol son los principales antifúngicos tópicos empleados por su eficacia terapéutica, su buena tolerancia y sus pocos efectos adversos.

E *Objetivo:* Evaluar la eficacia terapéutica de la nistatina y el miconazol en el tratamiento de la candidiasis oral.

S *Métodos de búsqueda y selección:* Se realizó una búsqueda de estudios sobre tratamiento de la candidiasis oral con nistatina y/o miconazol en las siguientes bases de datos: PubMed (MEDLINE, Cochrane Library), Web of Science (WoS) y Scopus.

U *Análisis de datos:* Para las variables dicotómicas, se utilizó la odds ratio (OR) con la fórmula del Chi cuadrado de Mantel-Haenszel (M-H) con intervalos de confianza del 95%.

M *Resultados:* La eficacia de la nistatina fue significativamente superior, tanto en curación clínica como micológica a la de los otros tratamientos no basados en antifúngicos; aunque su eficacia fue menor en comparación con la de otros fármacos antifúngicos. El miconazol fue significativamente más eficaz que los otros tratamientos y que los otros fármacos antifúngicos. Con los antifúngicos tópicos, tuvieron efectos secundarios el 12.9% de los pacientes tratados con nistatina y el 11.6% de los tratados con miconazol.

E *Conclusiones:* El miconazol parece ser más efectivo que la nistatina como agente tópico para el tratamiento de la candidiasis oral.

N *Palabras clave:* candidiasis oral; eficacia terapéutica; miconazol; nistatina; tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La candidiasis oral es una de las infecciones fúngicas oportunistas más comunes causada por especies del género *Candida*, sobre todo, *Candida albicans*. Es más frecuente en las edades extremas de la vida (lactantes, niños y ancianos) o en los que padecen enfermedades debilitantes o inmunodeficiencias [1]. La alteración del equilibrio entre *Candida* y el hospedador debido a cambios no deseados en la microbiota oral (disbiosis) o al daño de las barreras anatómicas y fisicoquímicas, facilita la candidiasis oral [2].

Existen varios agentes tópicos y sistémicos para el tratamiento de la candidiasis oral. Los agentes antimicóticos tópicos (nistatina, miconazol, anfotericina B y clotrimazol) constituyen la primera línea de tratamiento para la mayoría de los casos de candidiasis oral. Los antifúngicos sistémicos (fluconazol, itraconazol) quedan relegados para las infecciones graves o los pacientes inmunocomprometidos. La nistatina y el miconazol son los principales antifúngicos tópicos empleados por su eficacia terapéutica, su buena tolerancia y sus pocos efectos adversos [3]. La nistatina es un macrólido poliénico activo aislado de cultivos de *Streptomyces noursei* que no se absorbe en el tracto gastrointestinal por lo que es ideal para su administración tópica. El miconazol es un derivado imidazólico sintético con una potente actividad antifúngica de amplio espectro. Tiene la capacidad de dañar la integridad de la membrana celular de los hongos, alterar su adherencia e inhibir la formación de tubos germinales y micelios [4]. El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia terapéutica de la nistatina y el miconazol en el tratamiento de la candidiasis oral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y criterios de selección de estudios

Se realizó una búsqueda de estudios sobre tratamiento de las candidiasis orales con nistatina y/o miconazol hasta junio de 2021 en las siguientes bases de datos: PubMed (MEDLINE, Cochrane Library), Web of Science (WoS) y Scopus. Se desarrollaron estrategias de búsqueda para cada base de datos con una combinación de términos del Medical Subjects Headings (MeSH) y de texto libre. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: "candidiasis, oral/therapy"[MeSH Terms] AND ("nystatin"[MeSH Terms] OR "miconazole"[MeSH Terms]); ("nystatin" OR "miconazole") AND "oral candidiasis"; **TITLE-ABS-KEY** (("nystatin" OR "miconazole") AND "oral candidiasis"). Los criterios de exclusión fueron: a) la no disponibilidad del texto completo de los artículos, b) estudios que no evalúan la eficacia terapéutica, c) estudios con baja calidad metodológica (puntuación < 3 en la escala Jadad) y d) estudios con datos no utilizables.



Extracción de datos

Se recogieron datos sobre las características de los estudios (autores, año de publicación y diseño del estudio) y de sus poblaciones (tamaño de la muestra, edad y sexo). También se consideró el antifúngico tópico (nistatina, miconazol) y se evaluó su eficacia terapéutica (curación clínica y curación micológica). La curación clínica es la resolución completa del proceso que conlleva la desaparición de las lesiones. La curación micológica es la reducción del recuento fúngico a menos de 400 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL), la no detección de hongos mediante análisis microscópico o un cultivo con resultado negativo.

Análisis estadístico

Para el meta-análisis los datos fueron procesados con el programa RevMan 5.4 (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Para las variables dicotómicas se utilizó la odds ratio (OR) con la fórmula del Chi cuadrado de Mantel-Haenszel (M-H) con intervalos de confianza del 95% (IC95%). La heterogeneidad fue determinada según los valores de P y del estadístico de Higgins (I^2). En casos de heterogeneidad elevada ($I^2 > 50\%$) se aplicó el modelo de efectos aleatorios (*random-effects*). Se consideró como nivel mínimo de significación un valor de $p < 0.05$.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los artículos considerados en este estudio se evaluó con la escala de Jadad [5] que establece un rango de puntuación de calidad entre 0 (menor) a 5 (mayor) puntos. Esta escala considera la aleatorización, el enmascaramiento (doble ciego) y las pérdidas de seguimiento. Una puntuación igual o superior a 3 puntos indica calidad aceptable. Los estudios fueron evaluados independientemente por dos revisores (A.C.P. y A.R.A.) que, con posterioridad, decidieron conjuntamente qué artículos incluir en este estudio.

RESULTADOS

Selección de estudios

En la búsqueda inicial se encontraron 891 artículos (298 en PubMed, 307 en WoS y 286 en Scopus), 291 de ellos duplicados, quedando 600 artículos para evaluar. Los criterios de exclusión fueron: a) la no disponibilidad del texto completo de los artículos (n=372), b) estudios que no evaluaban la eficacia terapéutica (n=81), c) estudios con baja calidad metodológica (puntuación < 3 en la escala Jadad) (n=74) y d) estudios con datos no utilizables (n=53). Tras la aplicación de estos criterios, 20 estudios fueron incluidos en este meta-análisis.

Eficacia terapéutica de los antifúngicos tópicos

El análisis de la eficacia terapéutica (curación clínica y micológica) de la nistatina y del miconazol en comparación con otros tratamientos y con otros fármacos antifúngicos se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Evaluación de la eficacia de los antifúngicos tópicos (nistatina, miconazol)

Parámetro	n	OR	[IC95%]	I ² (%)	p
<i>Curación clínica</i>					
Nistatina-otros tratamientos ^a	6	3.77	[2.26 a 6.32]	1%	<0.001*
Nistatina-otros antifúngicos ^b	11	0.20	[0.09 a 0.44]	75%	<0.001*
<i>Curación micológica</i>					
Nistatina- otros tratamientos ^c	3	8.18	[3.36 a 19.92]	0%	<0.001*
Nistatina-otros antifúngicos ^d	7	0.20	[0.07 a 0.57]	84%	<0.01*
<i>Curación clínica</i>					
Miconazol- otros tratamientos ^e	4	6.75	[3.08 a 14.79]	0%	<0.001*
Miconazol-otros antifúngicos ^f	8	2.79	[1.46 a 5.36]	81%	<0.01*

n: número de estudios; OR: odds ratio; [IC95%]: intervalo de confianza al 95%;

I²(%): Índice para la heterogeneidad de los estudios; *estadísticamente significativo.

^aprobiótico *Streptococcus salivarius*, placebo, terapia fotodinámica, benzoato sódico, violeta de genciana.

^bfluconazol, nistatina de baja concentración, miconazol, ketoconazol, anfotericina B.

^cplacebo, violeta de genciana.

^dfluconazol, miconazol, ketoconazol, anfotericina B.

^eplacebo, chicle con placebo; *Punica granatum*.

^fmiconazol en chicle, nistatina, nistatina de baja concentración, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol.

Nistatina

Seis estudios [6-11] evaluaron la eficacia de la nistatina, considerando la curación clínica, frente a otros tratamientos (probiótico *Streptococcus salivarius*, placebo, terapia fotodinámica, benzoato sódico, violeta de genciana). La nistatina fue 3.77 veces más eficaz que el resto de terapias en el tratamiento de la candidiasis oral, encontrándose una relación estadística altamente significativa (OR: 3.77; IC95%: 2.25 a 6.32; $p < 0.001$). Diez estudios [10-19] analizaron la curación clínica con la nistatina y con otros fármacos antifúngicos (fluconazol, nistatina de baja concentración, miconazol, ketoconazol, anfotericina B), observando que la nistatina resultó un 80% menos eficaz que los otros antifúngicos, con una asociación estadística altamente significativa (OR: 0.20; IC95%: 0.09 a 0.44; $p < 0.001$).

Tres estudios [7,10,11] examinaron la curación micológica con nistatina vs. otros tratamientos (placebo, violeta de genciana), advirtiendo que la nistatina fue 8.18 veces más eficaz, con diferencias estadísticas altamente significativas (OR: 8.18; IC95%: 3.36 a 19.92; $p < 0.001$). Siete estudios [10,11,13,14,16-18] valoraron la nistatina frente al resto de fármacos antifúngicos (fluconazol, miconazol, ketoconazol, anfotericina B), poniendo de manifiesto que ésta era un 80% menos eficaz, con una relación estadística altamente significativa (OR: 0.20; IC 95%: 0.07 a 0.57; $p < 0.01$).

Miconazol

Tres estudios [20-22] revisaron la eficacia del miconazol frente a otros tratamientos (placebo, chicle con placebo; *Punica granatum*) para la curación clínica de la candidiasis oral. El miconazol tenía una eficacia 6.75 veces superior, hallándose una asociación estadística altamente significativa (OR: 6.75; IC95%: 3.08 a 14.79; $p < 0.001$). Siete estudios [15,16,19,20,23-25] estimaron la eficacia del miconazol comparada con otros fármacos antifúngicos (miconazol en chicle, nistatina, nistatina de baja concentración, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol), señalando que el miconazol fue 2.79 veces más eficaz en el tratamiento de la candidiasis oral, con diferencias estadísticas altamente significativas (OR: 2.79; IC95%: 1.46 a 5.36; $p < 0.01$).



Efectos secundarios de los antifúngicos tópicos

La tabla 2 describe los principales efectos secundarios relacionados con los diferentes agentes terapéuticos empleados en el tratamiento de la candidiasis oral comunicados en diez estudios [6,9,10-13,15,16,18,25]. Se describieron efectos secundarios relacionados con un total de ocho fármacos: nistatina, miconazol, fluconazol, itraconazol, anfotericina B, probiótico *Streptococcus salivarius*, benzoato sódico y violeta de genciana. El fármaco del cual se han comunicado más efectos secundarios fue la nistatina. El efecto secundario más frecuente fue la náusea asociada a la nistatina y el fluconazol, seguido del vómito (nistatina, miconazol, itraconazol), la xerostomía (nistatina, miconazol, itraconazol, probiótico), el dolor de cabeza (nistatina, fluconazol, probiótico), el mareo (nistatina, probiótico), el sabor desagradable (nistatina, anfotericina B), la sensación de quemazón (nistatina, probiótico), la irritación de la mucosa (violeta de genciana, itraconazol) o la elevación de las enzimas hepáticas relacionada con el fluconazol. En lo que respecta a los antifúngicos tópicos, tuvieron efectos secundarios, el 12.9% de los pacientes tratados con nistatina y el 11.6% de los tratados con miconazol.

Tabla 2. Efectos secundarios de los distintos tratamientos de la candidiasis oral.

Estudio, año	Efectos adversos n (%)	
Hu, 2019 [6]	<i>Nistatina</i>	<i>Probiótico Streptococcus salivarius</i>
	Xerostomía 4 (14.8)	Xerostomía 1 (4.7)
	Quemazón 1 (3.7)	Entumecimiento 1 (4.7)
	Náusea 1 (3.7)	Quemazón 1 (4.7)
	Ligero mareo 1 (3.7)	Molestias faríngeas 1 (4.7)
		Ligero mareo 1 (4.7)
		Dolor de cabeza 1 (4.7)
Moshi, 1998 [9]	<i>Nistatina</i>	<i>Benzoato sódico</i>
	Varios efectos adversos 10 (25.0)	Varios efectos adversos 14 (35.0)
Nairn, 1975 [10]	<i>Nistatina</i>	<i>Anfotericina B</i>
	Sabor desagradable 8 (61.5)	Sabor desagradable 5 (27.7)
Nyst, 1992 [11]	<i>Nistatina</i>	<i>Violeta de genciana</i>
	Ninguno 0 (0.0)	Irritación mucosa 2 (4.4)
Blomgren, 1998 [12]	<i>Nistatina</i>	<i>Fluconazol</i>
	Náusea 1 (3.3)	Ninguno 0 (0.0)
Flynn, 1995 [13]	<i>Nistatina</i>	<i>Fluconazol</i>
	Náusea 3 (3.4)	Náusea 6 (6.4)
	Dolor de cabeza 1 (1.1)	Dolor de cabeza 1 (1.1)
Hoppe, 1996 [15]	<i>Nistatina</i>	<i>Miconazol</i>
	Vómito 2 (2.9)	Vómito 1 (3.7)
Hoppe, 1997 [16]	<i>Nistatina</i>	<i>Miconazol</i>
	Varios efectos adversos 10 (26.3)	Varios efectos adversos 7 (58.3)
Pons, 1997 [18]	<i>Nistatina</i>	<i>Fluconazol</i>
	Vómitos 1 (1.2)	Náusea 1 (1.2)
		Enzimas hepáticas elevadas 2 (2.4)
Yan, 2016 [25]	<i>Miconazol</i>	<i>Itraconazol</i>
	Xerostomía 5 (2.9)	Xerostomía 10 (5.9)
	Náusea 13 (7.6)	Vómito 5 (2.9)
	Mareo 15 (8.8)	Irritación 5 (2.9)

D Se estudiaron los dos fármacos antifúngicos más utilizados por vía tópica (nistatina y miconazol) en comparación con otras opciones terapéuticas, para evaluar la eficacia de los mismos, en términos de curación clínica y micológica, así como sus posibles efectos adversos.

I En este estudio, la nistatina fue 3.77 veces más eficaz que otras opciones terapéuticas sin antifúngicos en cuanto a la curación clínica con una relación estadística altamente significativa ($p < 0.001$). Los seis estudios [6-11] que analizaron la curación clínica coincidieron en señalar que la nistatina era el fármaco más eficaz. La terapia tópica con nistatina sigue siendo uno de los principales tratamientos recomendados para la candidiasis oral debido a su alta eficacia, bajo coste y escasos efectos secundarios. La nistatina es un macrólido poliénico activo en la membrana producido por las cepas de *Streptomyces noursei*, disponible en varias formas de presentación como suspensión oral, crema tópica y pastilla oral. La nistatina no se absorbe en el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral y, en su uso tópico, la exposición sistémica es mínima [6]. Aunque han mostrado menor eficacia terapéutica que la nistatina, algunos preparados como el violeta de genciana han resultado ser también efectivos para el tratamiento de la candidiasis oral con la ventaja de que tiene un coste inferior al de la nistatina y es más accesible para poblaciones con recursos económicos limitados [11].

S En el presente trabajo, la nistatina fue un 80% menos eficaz en curación clínica en comparación con otros fármacos antifúngicos, existiendo una asociación estadística altamente significativa ($p < 0.001$). De los diez estudios que compararon distintos antifúngicos, nueve de ellos [10-16,18,19] confirmaron esta menor eficacia de la nistatina; mientras que, sólo uno [17] encontró mayor eficacia de ésta respecto al ketoconazol. Un estudio que comparó nistatina y fluconazol en niños inmunodeprimidos encontró una tasa de curación clínica del 91% para el fluconazol en comparación con el 51% para la nistatina. El fluconazol, un antimicótico triazólico de absorción oral, presenta menos efectos secundarios que el ketoconazol y es especialmente eficaz en el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. En el caso de la candidiasis oral, también

tiene efectos beneficiosos porque alcanza altas concentraciones tanto en la saliva como en la mucosa oral [14]. También la nistatina ha mostrado una menor tasa de curación clínica frente a otros antifúngicos tópicos como el miconazol en el tratamiento de candidiasis orales en pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, en los sujetos no inmunocomprometidos, su eficacia es equiparable a la del miconazol [19]. Otros estudios, que confrontan miconazol con nistatina en el tratamiento de candidiasis orales, ponen de manifiesto la mayor tasa de curación clínica con el miconazol. La mejor adherencia a la mucosa oral del gel de miconazol y su mayor actividad fungicida in vitro podría explicar su superioridad terapéutica [16]. Otro posible factor que actuaría en contra de la nistatina es su sabor desagradable, que induce a muchos pacientes a dejar de usarla o no seguir correctamente el tratamiento [10].

En este estudio, la nistatina octuplicó su eficacia (OR: 8.18) en la curación micológica frente a los tratamientos sin antifúngicos, con diferencias estadísticas altamente significativas ($p < 0.001$). Todos los estudios [7,10,11] que examinaron la curación micológica con el uso de nistatina vs. otros tratamientos sin antifúngicos, pusieron de manifiesto la mayor eficacia de la nistatina. La nistatina, por su acción fungicida, consigue reducir las concentraciones de *Candida albicans* lo que lleva a la curación micológica y la remisión de los signos de candidiasis oral. El resto de terapias que no incluyen antifúngicos, no actúan directamente sobre los hongos, por lo que no tienen un efecto relevante sobre las concentraciones de los mismos ni inducen la curación micológica. En muchas ocasiones, estos agentes se utilizan como un complemento a la terapia con antifúngicos, buscando crear un ambiente más hostil para la proliferación de los hongos o reducir su capacidad de adhesión a la mucosa oral [7].

En el presente meta-análisis, la nistatina perdió un 80% de eficacia respecto a otros fármacos antifúngicos en la curación micológica, con una relación estadísticamente muy significativa ($p < 0.01$). Los siete estudios [10,11,13,14,16-18] sobre la eficacia de distintos antifúngicos en cuanto a la curación micológica evidenciaron la menor eficacia de la nistatina en comparación

con el resto de antifúngicos. Los agentes antifúngicos presentan diferente eficacia microbiológica en cuanto a la curación micológica. En general, se considera que los administrados por vía oral tienen mayor eficacia que los administrados por vía tópica. Un estudio realizado en población infantil con candidiasis oral confrontó la terapia tópica con nistatina con la sistémica con fluconazol. La tasa de curación micológica fue el 76% para el fluconazol y sólo del 11% para la nistatina [14]. En cambio cuando se comparan los dos principales agentes antifúngicos tópicos (nistatina y miconazol), éste último muestra mejores resultados en la curación micológica. Otro estudio realizado en niños, encontró elevados porcentajes de curación micológica con ambos fármacos, un 85% para la nistatina y un 97% para el miconazol. Esto pone de manifiesto la eficacia terapéutica de estos fármacos que constituyen la primera línea de actuación en el tratamiento de las candidiasis orales. El gel de miconazol presentó una mayor capacidad de adhesión a la mucosa oral que la nistatina, lo que le permitiría un mayor tiempo de contacto y de actuación, con mejores resultados terapéuticos. Sin embargo, el miconazol estaba asociado con mayor frecuencia de efectos secundarios y de recaídas [16].

En este estudio, el miconazol fue 6.75 veces más eficaz en la curación clínica de las lesiones que el resto de tratamientos con una asociación estadística altamente significativa ($p < 0.001$). Los tres estudios [20-22] que evaluaron la curación clínica, estuvieron de acuerdo en confirmar la mayor eficacia del miconazol frente a los tratamientos no basados en agentes antifúngicos. Como era esperable, el miconazol tuvo una respuesta clínica mejor que la de los agentes no antifúngicos en el tratamiento de la candidiasis oral. Sin embargo, su eficacia terapéutica estaba influida por otros factores tales como el grado de higiene oral del paciente o la posible existencia de una sobreinfección bacteriana. La formulación adhesiva del miconazol incrementa su tiempo de contacto con la mucosa y mejora sus resultados clínicos frente a otros tratamientos que son rápidamente diluidos por la saliva [22].

En el presente trabajo, el miconazol también fue 2.79 veces más eficaz en esta curación clínica

comparado con otros agentes antifúngicos con diferencias estadísticas altamente significativas ($p < 0.01$). De los siete estudios que indagaron en la curación micológica con diferentes fármacos antifúngicos, cinco de ellos [15,16,19,23,25] encontraron mayor eficacia del miconazol; uno [20], obtuvo un resultado neutro y otro [24], observó mayor eficacia en el clotrimazol. El miconazol parece mostrarse más eficaz que la nistatina. Hay varias razones que podrían explicar esta superioridad: 1) el miconazol es más activo in vitro que la nistatina; 2) pequeñas cantidades de miconazol se absorben en el tracto intestinal y es excretado por la saliva aumentando su tiempo de permanencia en la cavidad oral [15]. También el miconazol ha demostrado una mejor respuesta terapéutica frente a antifúngicos sistémicos. La aplicación de miconazol en forma de pastilla mucoadhesiva no mostró menor eficacia que la administración oral de ketoconazol [23] o de itraconazol [25]. Esto podría estar relacionado con el sistema de liberación lenta del miconazol que consigue concentraciones salivales del fármaco altas y sostenidas en el tiempo. La administración por vía tópica tiene muchos menos potenciales efectos adversos que la vía sistémica, siendo un fármaco bien tolerado y aceptado por los pacientes [25].

En lo que respecta a los antifúngicos tópicos tuvieron efectos secundarios el 12.9% de los pacientes tratados con nistatina y el 11.6% de los tratados con miconazol. Los principales efectos adversos de los distintos agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de la candidiasis oral se exponen en la tabla 1. Las náuseas y el vómito son los efectos indeseables más comúnmente asociados a los fármacos antifúngicos tanto en su uso tópico como sistémico [6,9,12,13,16,18]. Los resultados de este meta-análisis deben ser interpretados con cautela debido a la alta heterogeneidad observada en algunas comparaciones y a las diferencias individuales de cada uno de los estudios incluidos en el mismo. Estas diferencias entre estudios pueden estar condicionadas por el tipo de diseño, los métodos empleados para la detección de hongos, el tipo de análisis utilizado, el criterio diagnóstico de candidiasis, o por las características de las poblaciones de estudio.

CONCLUSIONES

La eficacia de la nistatina fue significativamente superior, tanto en curación clínica como micológica a la de los otros tratamientos no basados en antifúngicos; aunque su eficacia fue menor en comparación con la de otros fármacos antifúngicos.

El miconazol fue significativamente más eficaz que los otros tratamientos y que los otros fármacos antifúngicos. Con los antifúngicos tópicos, tuvieron efectos secundarios, el 12.9% de los pacientes tratados con nistatina y el 11.6% de los tratados con miconazol. El miconazol parece tener mejores resultados terapéuticos que la nistatina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manfredi M, Polonelli L, Aguirre-Urizar JM, Carrozzo M, McCullough MJ. Urban legends series: oral candidosis. *Oral Dis.* 2013;19(3):245-61.
2. Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies. *Front Microbiol.* 2015;6:1391.
3. 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-e180.
4. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez MG, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(5):e576-82.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
6. 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):1573-1580.
7. Johnson GH, Taylor TD, Heid DW. Clinical evaluation of a nystatin pastille for treatment of denture-related oral candidiasis. *J Prosthet Dent.* 1989;61(6):699-703.
8. 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.
9. Moshi AH, Jorgensen AF, Pallangyo K. Treatment of oral candidiasis: a study to determine the clinical response of sodium benzoate compared with nystatin suspension. *AIDS.* 1998;12(16):2237-8.
10. Nairn RI. Nystatin and amphotericin B in the treatment of denture-related candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1975;40(1):68-75.
11. Nyst MJ, Perriens JH, Kimputu L, Lumbila M, Nelson AM, Piot P. Gentian violet, ketoconazole and nystatin in oropharyngeal and esophageal candidiasis in Zairian AIDS patients. *Ann Soc Belg Med Trop.* 1992;72(1):45-52.
12. Blomgren J, Berggren U, Jontell M. Fluconazole versus nystatin in the treatment of oral candidosis. *Acta Odontol Scand.* 1998;56(4):202-5.
13. Flynn PM, Cunningham CK, Kerkering T, San Jorge AR, Peters VB, Pitel PA, et al. Oropharyngeal candidiasis in immunocompromised children: a randomized, multicenter study of orally administered fluconazole suspension versus nystatin. The Multicenter Fluconazole Study Group. *J Pediatr.* 1995;127(2):322-8.

14. Goins RA, Ascher D, Waecker N, Arnold J, Moorefield E. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for treatment of oral candidiasis in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(12):1165-7.
15. Hoppe JE, Hahn H. Randomized comparison of two nystatin oral gels with miconazole oral gel for treatment of oral thrush in infants. Antimycotics Study Group. *Infection*. 1996;24(2):136-9.
16. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompetent infants: a randomized multicenter study of miconazole gel vs. nystatin suspension. The Antifungals Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(3):288-93.
17. Meunier F, Gérain J, Snoeck R. Oral treatment of oropharyngeal candidiasis with nystatin versus ketoconazole in cancer patients. *Drug Invest*. 1990;2(2):71-75.
18. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, McPhail L, Gallant JE, Tunkel A, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1204-7.
19. Ravera M, Reggiori A, Agliata AM, Rocco RP. Evaluating diagnosis and treatment of oral and esophageal candidiasis in Ugandan AIDS patients. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(2):274-7.
20. Bastian HL, Rindum J, Lindeberg H. A double-dummy, double-blind, placebo-controlled phase III study comparing the efficacy and efficiency of miconazole chewing gum with a known drug (Brentan gel) and a placebo in patients with oral candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;98(4):423-8.
21. Könsberg R, Axéll T. Treatment of Candida-infected denture stomatitis with a miconazole lacquer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;78(3):306-11.
22. Vasconcelos LC, Sampaio MC, Sampaio FC, Higino JS. Use of Punica granatum as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. *Mycoses*. 2003;46(5-6):192-6.
23. Van Roey J, Haxaire M, Kanya M, Lwanga I, Katabira E. Comparative efficacy of topical therapy with a slow-release mucoadhesive buccal tablet containing miconazole nitrate versus systemic therapy with ketoconazole in HIV-positive patients with oropharyngeal candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(2):144-50.
24. Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, Ramlachan P, Mitha I, Noveljic Z, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad® efficacy and safety (SMiLES). *HIV Clin Trials*. 2010;11(4):186-96.
25. Yan Z, Liu X, Liu Y, Han Y, Lin M, Wang W, et al. The Efficacy and Safety of Miconazole Nitrate Mucoadhesive Tablets versus Itraconazole Capsules in the Treatment of Oral Candidiasis: An Open-Label, Randomized, Multicenter Trial. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167880.