



Review Article



Prevalence and types of allergy in patients with titanium implants

Jessica Adanary Castañeda Zamora^a, Hebert Marín Silva^a and Marisel Roxana Valenzuela Ramos^a

^aUniversidad Señor de Sipán, Perú

ITEM INFORMATION

Item history:

Received on August 30, 2022
Accepted on December 06, 2022

Keywords:

Adults
Hypersensitivity
Dental implants
Prevalence

Palabras clave:

Adulto
Hipersensibilidad
Implantes Dentales
Prevalencia

ABSTRACT

Introduction: Titanium is considered a hypoallergenic material¹. However, several studies have reported cases of metal allergy due to titanium-containing materials. The aim of this study is to know the prevalence and types of allergy in patients with titanium implants. Analyzing studies collected from different databases. **Methodology :** Studies were analyzed from April 18 to May 30, 2022, found in Pubmed, ScienceDirect, Ebsco, Proquest and Scopus databases, to perform the systematic review the PRISMA guidelines were followed, the assessment of quality and risk of bias was performed considering the criteria set out in the Rayyan Results: Applying the inclusion and exclusion criteria, 34 investigations were selected in the penultimate stage which were evaluated according to our peak question, choosing only 2 of them for review (n= 2,546). Data from the studies were extracted and sorted according to study details, analysis methodology and results. **Conclusion:** Patients who are allergic to other metals have a higher risk of developing titanium allergy. Being weaker, its prevalence is also estimated to be low (0.6%), likewise sensitivity to titanium can be detected in patients using dental implants.

© 2022 Professionals On Line sac. Perú World Health Journal

All rights reserved

Prevalencia y tipos de alergia en pacientes con implantes de titanio

RESUMEN

Introducción: El titanio se considera un material hipoalergénico¹. Sin embargo, varios estudios han informado casos de alergia a los metales debido a materiales que contienen titanio. El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia y tipos de alergia en pacientes con implantes de titanio. Analizando estudios recopilados de diferentes bases de datos. **Metodología :** Se analizaron los estudios desde el 18 de abril al 30 de mayo del año 2022, encontrados en las bases de datos Pubmed, ScienceDirect, Ebsco, Proquest y Scopus, para realizar la revisión sistemática se siguió las directrices PRISMA, la evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo se realizó considerando los criterios expuestos en la herramienta Rayyán **Resultados:** Aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron en la penúltima etapa 34 investigaciones las cuales se evaluaron según nuestra pregunta pico, eligiéndose solo 2 de ellas para su revisión (n= 2,546). Los datos de los estudios se extrajeron y ordenaron obedeciendo los detalles del estudio, metodología del análisis y resultados. **Conclusión:** Los pacientes que son alérgicos a otros metales tienen un mayor riesgo de desarrollar alergia al titanio. Al ser más débil, también se estima que su prevalencia es baja (0,6%), así mismo la sensibilidad al titanio puede detectarse en pacientes que usan implantes dentales.

© 2022 Professionals On Line sac. Perú World Health Journal

All rights reserved



<https://doi.org/10.47422/whj.v3i2.26>



I. INTRODUCCIÓN

Los pacientes están expuestos a los metales de varias maneras, desde la exposición externa a herramientas como el acero inoxidable en las cuchillas quirúrgicas, hasta la exposición interna a través de dispositivos médicos implantados. Existe un interés creciente en la posibilidad de desarrollar reacciones de hipersensibilidad a los componentes metálicos de los dispositivos médicos implantables percutáneos. Las reacciones de hipersensibilidad a los metales requieren una evaluación y un tratamiento adecuado, especialmente si son sintomáticas.¹

Con el aumento de la exposición al titanio en la vida diaria y su uso en procedimientos médicos, existe un mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad. Se considera biocompatible. Cuando esta se expone al aire, forma una capa superficial negativa de TiO₂, la cual tiene una buena resistencia a la corrosión. Estas propiedades combinadas con una alta tolerancia, un peso más ligero y mejoras en la técnica de fundición han llevado a su uso generalizado como implantes intraóseos, en odontología y ortopedia.²

Son múltiples las causas que conllevan a producir toxicidad o reacciones alérgicas tipo I o IV. Estas reacciones al titanio podrían ser las responsables de casos de fallas periódicas inexplicables de implantes dentales en algunos pacientes. Estas situaciones resultan ser un gran desafío por la complejidad, daño y dolor que les presenta al colocarlas, para descartar cualquier otro inconveniente podemos realizar cambios en los materiales con los que se elaboran, impidiendo así afectar su salud y ofreciéndoles mayor comodidad.³

Los estudios han comunicado casos de alergia a los metales causada por materiales que tienen dentro titanio. Se deseaba poner en claro la interacción entre la alergia al titanio y los implantes dentales describiendo a los pacientes que padecieron indicios alérgicos luego de haber recibido estos implantes. Treinta y cinco sujetos de 1500 pacientes con implantes tratados y/o examinados (2002-2004) fueron seleccionados para la exploración de alergia a Ti. Dieciséis presentaron indicios alérgicos luego de la colocación del implante o fallas inexplicables del implante [grupo de contestación compatible con alergias (ACRG)], mientras tanto que 19 tenían precedentes de otras alergias, o han estado bastante expuestos a Ti a lo largo de las cirugías de implantes o habían explicado fallas en los implantes [grupo de componentes predisponentes (PFG)].⁴

La limitada información que se ha publicado refiere mayor estudio, para ello se necesita una comprensión más profunda de los mecanismos biomoleculares en el tejido periimplantario.

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia y tipos de alergia en pacientes con implantes de titanio. Por tal motivo, la siguiente revisión tiene como fin evaluar la posible solución o reemplazo y aleación de otros metales con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

II. MÉTODOS

Criterios de elegibilidad

La pregunta pico que se planteó en la investigación fue: ¿Cuál es la prevalencia y tipos de alergia en pacientes con implantes de titanio?

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: Pubmed, ScienceDirect, Scopus, Proquest y Ebsco, obteniendo un total de 2.546 artículos recolectados. Dichos estudios tenían que cumplir con los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente para el desarrollo de esta revisión.

Se incluyeron estudios realizados en adultos que tenían implantes de titanio, para determinar la prevalencia de alergia a dicho metal, así mismo los artículos que presentaban información sobre experimentos con hombres y mujeres voluntarios del rango de 11 a 60 años para estudios progresivos de meses. Se excluyó revisiones que presentaban alergia a más de un metal, y otros que los implantes no eran vía oral, también se descartó información con más de 7 años de antigüedad. Y todos los estudios que no ayudaban a determinar la prevalencia de sensibilidad y alergia al titanio.

Fuentes de información

Del 18 de abril al 30 de mayo de 2022 se llevó a cabo la recolección de la literatura en las siguientes bases de datos: Pubmed, ScienceDirect, Scopus, Proquets y Ebsco, en las cuales se usó AND para unir y el OR para expandir la búsqueda, estos operadores booleanos se emplearon para recolectar información que se ajustaba al objetivo, previamente establecido. Se usaron cuatro combinaciones de términos (DeCS), y la misma combinación en términos (MESH).

Estrategia de búsqueda

La cobertura de la búsqueda en las bases de datos se realizó el 2022, siendo las fechas exactas desde 18 de abril al 30 de mayo del 2022. Encontrando un total de 2546.

BASE DE DATOS	PALABRAS DE BUSQUEDA	RESULTADOS
PROQUEST	(Adult OR Adults) AND (Hypersensitivity OR hypersensitivities OR allergy OR allergies OR allergic reaction OR allergic reactions OR reaction, allergic OR reactions, allergic) AND (Dental implants OR Implant Dental OR Implants, Dental OR Dental Implant OR Dental Implants, Mini OR Dental Implant, Mini OR Mini Dental Implant OR Mini Dental Implants OR Dental Prostheses, Surgical OR Dental Prosthesis, Surgical OR Surgical Dental Prostheses OR Surgical Dental Prosthesis OR Prostheses, Surgical Dental OR Prosthesis, Surgical Dental)AND (Prevalence OR Prevalences OR Period Prevalence OR Period Prevalences OR Prevalence, Period OR Point Prevalence OR Point Prevalences OR Prevalence, Point)	794
SCIENCE DIRECT	(Adults) AND (hypersensitivities OR allergy) (allergic reaction) AND (Dental implants) AND (Dental Prostheses, Surgical OR Dental Prosthesis) AND (Prevalence OR Period Prevalence)	314
SCOPUS	“adult” OR “adults” AND “hypersensitivity” OR “hypersensitivities” OR “allergy” OR “allergies” OR “allergic reaction” OR “allergic reactions” OR “reaction, allergic” OR “reactions, allergic” AND “dental implants” OR “implant dental” OR “implants, dental” OR “dental implant” OR “dental implants, mini” OR “dental implant, mini” OR “mini dental implant” OR “mini dental implants” OR “dental prostheses, surgical” OR “dental prosthesis, surgical” OR “surgical dental prostheses” OR “surgical dental prosthesis” OR “prostheses, surgical dental” OR “prosthesis, surgical dental” AND “prevalence” OR “prevalences” OR “period prevalence” OR “period prevalences” OR “prevalence, period” OR “point prevalence” OR “point prevalences” OR “prevalence, point”	376

PUBMED	((Adult OR Adults) OR (Hypersensitivity OR hypersensitivities OR allergy OR allergies OR allergic reaction OR allergic reactions OR reaction, allergic OR reactions, allergic)) AND (Dental implants OR Implant Dental OR Implants, Dental OR Dental Implant OR Dental Implants, Mini OR Dental Implant, Mini OR Mini Dental Implant OR Mini Dental Implants OR Dental Prostheses, Surgical OR Dental Prosthesis, Surgical OR Surgical Dental Prostheses OR Surgical Dental Prosthesis OR Prostheses, Surgical Dental OR Prosthesis, Surgical Dental) AND (Prevalence OR Prevalences OR Period Prevalence OR Period Prevalences OR Prevalence, Period OR Point Prevalence OR Point Prevalences OR Prevalence, Point)	848
EBSCO	(Adult OR Adults) AND (Hypersensitivity OR hypersensitivities OR allergy OR allergies OR allergic reaction OR allergic reactions OR reaction, allergic OR reactions, allergic) AND (Dental implants OR Implant Dental OR Implants, Dental OR Dental Implant OR Dental Implants, Mini OR Dental Implant, Mini OR Mini Dental Implant OR Mini Dental Implants OR Dental Prostheses, Surgical OR Dental Prosthesis, Surgical OR Surgical Dental Prostheses OR Surgical Dental Prosthesis OR Prostheses, Surgical Dental OR Prosthesis, Surgical Dental) AND (Prevalence OR Prevalences OR Period Prevalence OR Period Prevalences OR Prevalence, Period OR Point Prevalence OR Point Prevalences OR Prevalence, Point);	214

Proceso de selección de los estudios

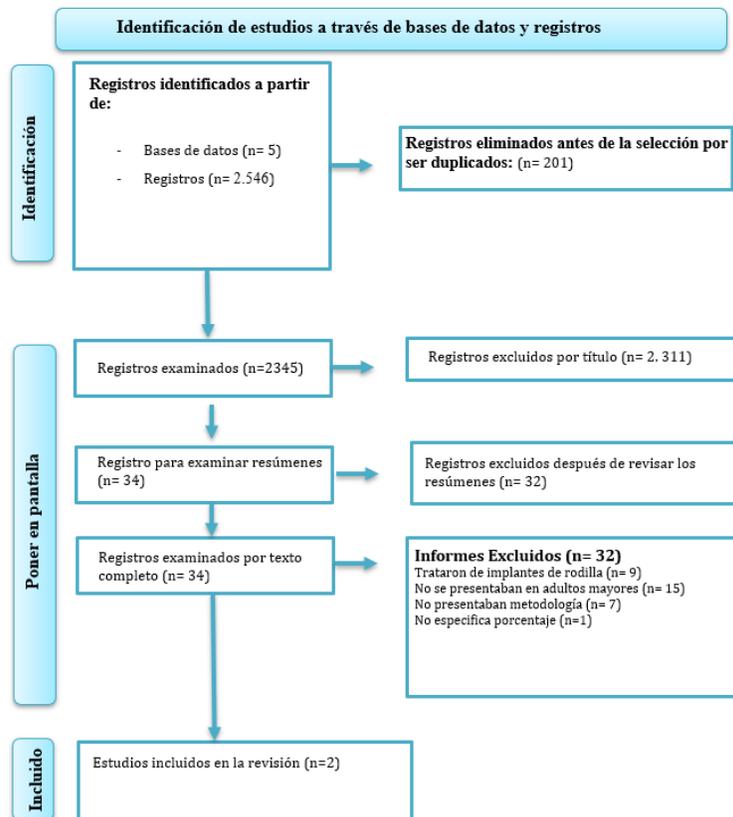
Cuatro investigadoras BS, ES, PB y RD revisaron de forma grupal e independiente los 2.546 artículos, siendo estos discutidos. Como primera fase se hizo la revisión por duplicado, habiendo un total de 202 por autores y 01 el cual fue incluido por presentar información válida para la investigación, obteniendo 2.345 escritos seleccionados. En la segunda fase se hizo la elección por títulos y resúmenes, 34 estudios fueron elegidos por dicha estrategia de inclusión, así mismo, debían contar con al menos un 35% de coincidencia con la pregunta

pico, descartando así 2.311 por no cumplir en su totalidad con la investigación. Como tercer filtro en el procedimiento de texto completo se excluyeron 32 artículos, de igual manera se escogió 2 estudios que claramente se acercaron al objetivo de este estudio es conocer la prevalencia y tipos de alergia en pacientes con implantes de titanio. puesto a que estos han sido examinados de forma independiente.

El resultado de los estudios en cada fase se registró y se manifestó en un diagrama de flujo PRISMA 20207, como se muestra en la figura 1.

Figura 1

Flujograma PRISMA de los estudios incluidos



Fuente: por los autores

Proceso de extracción de los datos

Se trabajó en una aplicación web colaborativa llamada Rayyan, desarrollada por Qatar para análisis de datos, la cual fue empleada para organizar los estudios encontrados en las bases de datos. Cuando la información de los artículos no estaba clara, eran excluidos.

Lista de los datos

Se realizó una síntesis para mostrar los resultados de los artículos, se dividió en secciones, se examinaron los detalles, métodos de estudio, resultados, método de prevalencia, población, edad, metodología, como se evidencia en la tabla 1.

Titulo	DETALLES DEL ESTUDIO					METODOLOGIA		RESULTADOS			
	Autor	Fecha de Publicación	Tipo de Estudio	Población	Edad de Población	Raza	Criterios de inclusión	Metodología	Dimension y lugar de la lesión	Resultados de prevalencia	Resultados por causas
Titanium allergy in patients with dental implants: a clinical study in 1500 consecutive patients.	Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasaola C, RuizE, Maestro A;	19 de agosto del 2008	Experimental	1500 sujetos	El artículo no especifica edades	pacientes hombres y mujeres	Este artículo se incluyó debido a que es un estudio experimental consecutivo de 3 años donde se intervino a 1500 sujetos entre hombres y mujeres.	Entre diciembre del 2001 y diciembre del 2004, fueron examinados 1500 pacientes que necesitaban tratamiento de implantes donde se llevo acabo una evaluación de 2 fases, la primera de evaluación clínica y la segunda una prueba de alergia en pacientes preseleccionados.	Piel	De los 35 sujetos preseleccionados 16 presentaron síntomas alérgicos después de la colocación del implante, mientras que los 19 restantes presentaban antecedentes de otras alergias por posible exposición al titanio durante las cirujas de implantes. de los 16 sujetos que presentaban síntomas 9 de ellos presentó prueba de alergia al Ti (0,6 %); ocho en el ACRG (50 %), uno en el PFG (5,3 %) (P=0,009) y cero en el control grupo. Cinco positivos fueron fallas inexplicables del implante (cinco de ocho)	los pacientes con implantes dentales metálicos permanentes presentaban alergia de tipo IV o I. Se han descrito varios síntomas, desde erupciones cutáneas y fracaso del implante, hasta inmunosupresión inespecifica.
[Allergies to dental metals. Titanium: a new allergen].	Evrard L.; Waroquier D; Padre D;	01 de enero del 2010	Experimental	El artículo no especifica	270 pacientes	pacientes 61 hombres y 209 mujeres	Este artículo se incluyó debido a que es un estudio experimental que se realizó a un grupo de 270 pacientes desde abril del 2010 hasta marzo del 2014 fueron entre las edades de 57 a 79 años.	270 pacientes fueron sometidos a un examen general e intra oral posteriormente se hizo una prueba de parche con 28 tipos de alergenios.	Encías	De 270 pacientes se preselecciono 217 pacientes (80.4%) mostraron una reacción alérgica positiva al parche con titanio, considerado como un material inerte, puede inducir toxicidad o reacciones alérgicas tipo I o IV.	Los pacientes con alergia al titanio se quejan de diversos síntomas como sensación de quemazón u hormigueo con o sin sequedad oral o pérdida del gusto, y síntomas mas generales como dolor de cabeza , dispepsia, astenia, artralgia y mialgia.

La evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo se realizó considerando los criterios expuestos en la herramienta National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) para investigaciones de caso-

control. Se aplicó este análisis a cada estudio seleccionado porque presentaron una metodología similar, como se puede apreciar en la tabla 2.

Evaluación de calidad en estudios Caso-Control

Ítems de riesgo de sesgo	Estudios		
	sicilia A et al (2008)	Evrard L et al (2010)	
¿Fue esta investigación, o el objetivo de este artículo, claramente descrito y apropiado?	Sí	Sí	Sí
	No		
	Otro (NA, ND o NR*)		
¿Fue claramente especificada y definida la población, edad y raza de esta misma?	Sí		
	No	No	No
	Otro (NA, ND o NR*)		
¿Los autores incluyeron pruebas in vivo e in vitro?	Sí	Sí	Sí
	No		
	Otro (NA, ND o NR*)		
¿Fueron los artículos descartados y seleccionados debido a la misma, o similar, población que dio lugar a las pruebas in vivo (incluido el mismo período de tiempo)?	Sí		
	No	No	No
	Otro (NA, ND o NR*)		
¿Fueron los resúmenes, los criterios de inclusión y exclusión o los procesos utilizados para identificar y seleccionar artículos confiables los cuales se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio?	Sí	Sí	Sí
	No		
	Otro (NA, ND o NR*)		
¿Los artículos estaban claramente definidos y diferenciados en base al tema que fue elegido?	Sí	Sí	Sí
	No		
	Otro (NA, ND o NR*)		
Si se seleccionaron menos del 100 por ciento de los artículos para el trabajo, ¿Alguno de ellos fue escogido al azar y puesto entre los elegibles?	Sí		
	No	No	No
	Otro (NA, ND o NR*)		
¿Se utilizaron controles concurrentes?	Sí	Sí	Sí
	No		
	Otro (NA, ND o NR*)		
¿Pudieron los investigadores confirmar que la exposición/riesgo de alergia a un implante de titanio, ocurrió debido al uso de este metal o cuál fue el evento que provoco esta reacción en el participante?	Sí	Sí	Sí
	No		
	Otro (NA, ND o NR*)		
¿Fueron las medidas de exposición/riesgo claramente definidas, válidas, confiables y consistentes en todos los participantes de la prueba?	Sí	Sí	Sí
	No		
	Otro (NA, ND o NR*)		
Los evaluadores de esta exposición/riesgo estaban pendientes del estado y control de los participantes	Sí	Sí	Sí
	No		
	Otro (NA, ND o NR*)		
¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las posibles formas de realizar un implante con un distinto metal y así evitar una alergia en los futuros pacientes ?	Sí	Sí	Sí
	No		
	Otro (NA, ND o NR*)		

III.DISCUSIÓN

En los 2 estudios a evaluar tenemos, de Sicilia A et al⁴ y Evrard L et al⁵.

Sicilia A et al⁴, desarrollaron un estudio con el fin de evaluar la prevalencia de riesgo por alergia al titanio, debido a que pueden provocar reacciones tipo IV o I, Se hizo el experimento en 35 de 1500 pacientes con implantes tratados y examinados entre los años 2001 y 2004, de los 35 pacientes preseleccionados 16 presentaron síntomas alérgicos, mientras que los 19 restantes, tenían antecedentes de otras alergias o estuvieron expuestos al titanio durante la cirugía de implantes. Los evaluados mostraron reacciones positivas (+) a las pruebas de alergia al Ti (0,6 %): ocho en el ACRG (50 %), uno en el PFG (5,3 %) (P=0,009) y cero en el control grupo. Aunque su prevalencia estimada es baja (0,6%). Se encontró un riesgo significativamente mayor de reacción alérgica positiva en pacientes.

Evrard L et al⁵, realizaron estudios en un grupo de 270 pacientes se preselecciono 217 (80.4%) mostraron una reacción alérgica al parche con titanio, considerado como un material inerte puede inducir toxicidad o reacciones alérgicas tipo I y tipo IV. La prevalencia de las reacciones positivas para todos los alérgenos y causas se muestra en la tabla 1.

IV.DISCUSIÓN

Para este análisis final se subieron los 34 estudios incluidos a la web Rayyan, como una nueva investigación considerando los criterios del estudio, prevalencia y el tipo de alergia a los implantes del titanio, quedando así incluidos por full text 2 estudios finales. El desarrollo de esta revisión sistemática y sus datos extraídos se ubican en la tabla 1.

A partir de esta revisión de estudios, el objetivo general es conocer la prevalencia y los tipos de alergia asociados al titanio en adultos mayores. Uno de los objetivos específicos fue analizar las causas de alergia al titanio. Los resultados muestran la prevalencia y el tipo de alergia. Además, con el aumento de la exposición al titanio en la vida diaria y su uso en procedimientos médicos, existe una mayor probabilidad de desarrollar una alergia al titanio.

Por otra parte, se puede evidenciar los estudios de Sicilia A et al² argumento que si se comparan los resultados es que treinta y cinco sujetos de 1500 pacientes con implantes, nueve de los 1500 pacientes presentaron reacciones positivas (+) a las pruebas de alergia al Ti (0,6 %): ocho en el ACRG (50 %), uno en el PFG (5,3 %) (P=0,009) y cero en el control grupo. En comparación a cinco positivos que fueron fallas inexplicables del implante (cinco de ocho). Asimismo, Cuesta S⁵, dice que treinta y cinco sujetos de 1500 pacientes con implantes tratados y/o examinados (2002-2004) fueron seleccionados para el análisis de prevalencia al Ti. Dieciséis presentaron síntomas alérgicos después de la colocación del implante o fallas inexplicables del implante.

Tales hallazgos coinciden con los estudios de Evrard L et al³, Las alergias orales son subdiagnosticadas por los profesionales de la salud dental. Los pacientes con alergia oral se quejan de diversos síntomas como sensaciones de ardor u hormigueo, con o sin sequedad oral o pérdida del gusto, o de síntomas más generales como dolor de cabeza, dispepsia, astenia, artralgia, mialgia. Se evaluó la respuesta proinflamatoria y también la tolerancia potencial que favorece la reactividad in vitro de los linfocitos y monocitos de sangre humana (PBMC) al Ti en individuos sanos (14 sin, 6 con implantes dentales de Ti sin complicaciones).

Estos son resultados argumentados que son similares al índice de proliferación (SI) en la prueba de transformación de linfocitos (LTT) y la producción de citoquinas ligadas a la respuesta inmune innata (IL-1β, IL-6 y TNF) o regulación inmune (IL-10) en respuesta a TiO 2

partículas o discos de Ti. En ambos grupos, la reactividad de Ti-LTT no mejoró (p. ej., SI < 3). El antígeno de control toxoide tetánico (TT) dio una reactividad adecuada (mediana de individuos SI sin/con implante: 20,6 ± 5,97 / 19,58 ± 2,99). Las personas sin implante mostraron una mayor respuesta de citoquinas a los materiales de Ti que las personas con implantes sin síntomas.

V. CONCLUSIONES

Los pacientes que son alérgicos a otros metales tienen un mayor riesgo de desarrollar alergia al titanio. Al ser más débil, también se estima que su prevalencia es baja (0,6%), así mismo la sensibilidad al titanio puede detectarse en pacientes que usan implantes dentales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] Teo Wendy ZW, Schalock PC Hypersensitivity reactions to implanted metal devices: Facts and fictions. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2016 [citado el 9 de julio de 2022];26(5):279–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27763855/>
- [2] Singh R, Lehl G, Hussain AB, Abhang TN, Kulkarni MM, Elagib MFA, et al. Prevalence of titanium hypersensitivity in patients with titanium implants: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet]. 2021 [citado el 4 de julio de 2022];13(Suppl 2):S1345–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35017986/>
- [3] Syed M, Chopra R, Sachdev V. Allergic reactions to dental materials-A systematic review. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2015;9(10):ZE04-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2015/15640.6589>
- [4] Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasaola C, Ruiz E, et al. Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res* [Internet]. 2008 [citado el 18 de julio de 2022];19(8):823–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18705814/>
- [5] Evrard L, Waroquier D, Parent D. Allergies to dental metals. Titanium: a new allergen. *Rev Med Brux* [Internet]. 2010 [citado el 18 de julio de 2022];31(1):44–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20384051/>
- [6] Hosoki M, Nishigawa K, Tajima T, Ueda M, Matsuka Y. Cross-sectional observational study exploring clinical risk of titanium allergy caused by dental implants. *J Prosthodont Res* [Internet]. 2018 [citado el 8 de julio de 2022];62(4):426–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29673741/>
- [7] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>