

**Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Escuela de Odontología**



Trabajo de grado modalidad monográfico para optar por el título en:

Doctor en Odontología

**Uso de probióticos como tratamiento complementario de las enfermedades periodontales: revisión de la literatura**

**Sustentantes**

Br. Rafaela Cruz Mauad 13-1310

Br. Ámbar Martínez Cid 13-1802

**Asesoría temática**

Dra. Adriana Romero

Los conceptos emitidos en este trabajo son responsabilidad exclusiva de los autores.

Santo Domingo, República Dominicana  
2023

**Uso de probióticos como tratamiento complementario de las  
enfermedades periodontales: revisión de la literatura.**

## Índice

Resumen.....	5
Introducción.....	6
CAPÍTULO 1. EL PROBLEMA DE ESTUDIO.....	8
1.1. Antecedentes del estudio .....	8
1.1.1. Antecedentes internacionales .....	8
1.1.2. Antecedentes nacionales.....	16
1.1.3. Antecedentes locales .....	17
1.2. Planteamiento del problema .....	18
1.3. Justificación .....	19
1.4. Objetivos.....	20
1.4.1. Objetivos generales .....	20
1.4.2. Objetivos específicos.....	20
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO.....	22
2.1. Probióticos .....	22
2.1.1. Historia de los probióticos.....	22
2.1.2. Características de los probióticos .....	25
2.1.3. Mecanismo de acción de los probióticos.....	26
2.1.4. Beneficios de los probióticos .....	27
2.2. Enfermedad Periodontal .....	28
2.2.1. Gingivitis.....	28
2.2.2. Periodontitis.....	29
2.3. Probióticos y cavidad oral .....	30
2.4. Probióticos y enfermedad periodontal .....	33
2.4.1. Probióticos como tratamiento complementario en enfermedad periodontal .....	33
2.4.2. Dosificación y tiempo de uso de probióticos en el tratamiento periodontal .....	35
2.5. Cepas probióticas utilizadas en odontología.....	36
2.5.1. <i>Lactobacillus reuteri</i> .....	36
2.5.2. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> .....	38
2.5.3. <i>Lactobacillus casei</i> .....	39

2.5.4. <i>Lactobacillus salivarius</i> .....	39
2.5.5. <i>Lactobacillus brevis</i> .....	40
2.5.6. <i>Lactobacillus helveticus</i> .....	40
2.5.7. <i>Bifidobacterium</i> .....	41
2.5.8. <i>Streptococcus</i> .....	42
CAPITULO 3. METODOLOGÍA .....	44
3.1. Diseño de estudio.....	44
3.2. Variables y operacionalización de las variables .....	44
3.2.1. Variables dependientes.....	44
3.2.2. Variables Independientes .....	44
3.3. Operacionalización de las variables.....	44
3.4. Estrategia de búsqueda .....	46
3.5. Modelo PICOS.....	49
3.6. Diagrama de flujo PRISMA y criterios de selección.....	51
3.7. Aspectos éticos implicados en la investigación.....	51
3.8. Criterios de elegibilidad.....	51
3.8.1. Criterios de inclusión.....	51
3.8.2. Criterios de exclusión.....	52
3.9. Selección de los estudios .....	52
3.10. Recolección de información .....	53
CAPITULO 4. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS.....	54
4.1. Resultados.....	54
4.1.1. Resultados de artículos incluidos en la revisión.....	60
4.2. Resumen descriptivo de las características de artículos incluidos en la revisión ....	65
5. Conclusiones .....	78
Referencias bibliográficas.....	80
Apéndice .....	92
Ensayo científico.....	92
Referencias bibliográficas del ensayo científico .....	96
Anexos 1. Certificado de buenas practicas clínicas .....	99

## Resumen

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los probióticos son microorganismos vivos que al ser suministrados en cantidades adecuadas confieren beneficios para la salud del huésped. Esta revisión de la literatura se llevó a cabo mediante la búsqueda avanzada de artículos a través de distintas bases de datos, con el objetivo de analizar el uso de probióticos como tratamiento complementario de las enfermedades periodontales reportados en la literatura. La literatura fue revisada hasta el siete de septiembre del 2022 por dos revisores independientes en cinco bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus, EbscoHost, ScienceDirect y LiLacs, utilizando el gestor de referencia Mendeley. Se consideró un total de 22 estudios para el análisis. Este estudio sugiere que los pacientes con periodontitis se benefician de la administración de probióticos como tratamiento coadyuvante de la terapia periodontal, mejorando los parámetros de profundidad de sondaje, pérdida de inserción clínica y sangrado al sondaje. Así como también disminuye las bacterias patógenas que contribuyen a la enfermedad periodontal. En términos de índice de placa no se observó diferencia significativa entre grupos evaluados en los distintos estudios. En todos los estudios evaluados se administraron las distintas cepas probióticas en la fase I del tratamiento periodontal. La dosis en la que fue suministrado el probiótico fue variable según la cepa utilizada en el estudio.

Palabras claves: *b.fidobacterium*, *bolsa periodontal*, *enfermedad periodontal*, *gingivitis*, *lactobacillus*, *lactobacillus reuteri*, *periodontitis*, *probiótico*, *raspado dental*.

## Introducción

Desde hace años se conoce el uso de microorganismos vivos para beneficiar la salud a través de alimentos fermentados que por muchas culturas antiguas eran consumidos con fines terapéuticos. Sin embargo, en ese tiempo se desconocían los componentes microbianos vivos presentes en estos alimentos. Diversos microbiólogos descubrieron algunas bacterias que hoy en día se conocen como probióticos<sup>1</sup>.

Según la OMS, los probióticos son microorganismos vivos, generalmente bacterias, que en cantidades adecuadas resultan beneficiosas a la salud del huésped<sup>2</sup>. La bacteria presente en el yogurt y productos con leche fermentada constituyen una importante fuente de probióticos para los seres humanos<sup>3</sup>. Las especies probióticas más estudiadas pertenecen a los géneros de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*<sup>2</sup>. Numerosos estudios clínicos han demostrado la efectividad de ciertos probióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas y sistémicas como diarrea aguda<sup>4</sup> e infección por la bacteria *Helicobacter pylori*<sup>5</sup>, así como también el tratamiento de enfermedades cardiovasculares<sup>6</sup>, infecciones urogenitales en pacientes femeninas<sup>7</sup>, y cáncer<sup>8</sup>. Los probióticos también pueden ser usados para disminuir el uso excesivo de antibióticos<sup>5</sup>.

Conforme pasa el tiempo los beneficios de los probióticos tienden a ampliarse debido al desarrollo de métodos de investigación más precisos para comprender mejor la interacción microbio-huésped. Dichas interacciones incluyen la modulación de las respuestas inmunitarias, el fortalecimiento de medios de evasión de patógenos que afectan el equilibrio de la microbiota del huésped y el metabolismo de la microbiota en lugares específicos del cuerpo del hospedador<sup>9</sup>.

En odontología, los probióticos se han empleado para reducir el desarrollo de caries<sup>10,11</sup>, tratar las enfermedades periodontales<sup>12</sup>, combatir infecciones por *Cándida albicans* y para controlar la halitosis<sup>9,13</sup>.

En otro orden, el término prebiótico se refiere a los ingredientes de alimentos no digeribles que producen beneficios sobre el huésped, estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un tipo o un número limitado de bacterias en el colon. Es decir, tratan de influir positivamente en la microflora intestinal mediante la dieta<sup>14</sup>. Para que un prebiótico sea eficaz tiene que ser capaz de resistir la digestión en el intestino delgado y llegar al intestino grueso, allí un pequeño grupo de microorganismos lo utilizaría de modo selectivo, sobre todo las Bifidobacterias y Lactobacilos<sup>14</sup>.

Anteriormente la odontología basaba la mayor parte de sus tratamientos en procesos manuales y mecánicos más el uso de fármacos, sin embargo, nuevas evidencias por medio de estudios demuestran un nuevo método de terapia para tratar distintos tipos de afecciones bucodentales. El uso de probióticos se ha planteado como una estrategia prometedora en la odontología moderna<sup>9,10</sup>. En el ámbito periodontal existen reportes de que la ingesta de probióticos disminuye significativamente la concentración de los principales patógenos periodontales, así como también el índice de sangrado al sondaje, la profundidad de bolsa periodontal, el nivel de inserción clínica y en algunos casos el índice de placa<sup>11,15,16</sup>

Este estudio tiene como objetivo general analizar el uso de probióticos como tratamiento complementario de las enfermedades periodontales, así mismo como determinar la relación de los mismos con la reducción de periodontopatógenos e identificar la dosificación, tiempo de uso y fase del tratamiento en que estos son administrados según reporta la literatura.

## **CAPÍTULO 1. EL PROBLEMA DE ESTUDIO**

### **1.1. Antecedentes del estudio**

#### **1.1.1. Antecedentes internacionales**

En el año 2012 en España, Vicario *et al.*<sup>17</sup>, publicaron un estudio que se titula “Cambios clínicos en las enfermedades periodontales con el probiótico *Lactobacillus reuteri* Prodentis: un ensayo clínico aleatorizado preliminar”. El objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto clínico de *Lactobacillus reuteri* como probiótico en el tratamiento de la periodontitis crónica leve a moderada. Como objetivos secundarios se tomó en cuenta el factor de “cumplimiento” por parte del paciente y observar los potenciales efectos secundarios del agente probiótico. Se tomaron 20 pacientes sistémicamente sanos, no fumadores con periodontitis crónica de leve a moderada. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para administrarles tabletas que contenían el probiótico *L. reuteri* (grupo de estudio) o placebo (grupo control) una tableta diaria durante 30 días. Los parámetros clínicos se recolectaron al principio y 30 días después del tratamiento. Los parámetros clínicos periodontales obtuvieron una mejora en el grupo de estudio después de una intervención de 30 días además los resultados mostraron reducciones estadísticamente significativas en todos los parámetros periodontales (sangrado al sondaje, índice de placa, y profundidad de la bolsa periodontal), mientras que el grupo de control tratado con placebo no mostró reducciones estadísticamente significativas en los parámetros periodontales. Estos datos indican que la administración oral de *Lactobacillus reuteri* Prodentis mejoró los resultados clínicos a corto plazo en pacientes no fumadores con periodontitis crónica leve a moderada.

Szkaradkiewicz AK *et al.*<sup>18</sup>, en Polonia publicaron en el 2014 un estudio de título “Efectos de la administración oral del probiótico *Lactobacillus reuteri* sobre la respuesta de citosinas proinflamatorias en pacientes con periodontitis crónica”. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la respuesta de la citosina proinflamatoria en pacientes con periodontitis crónica a los que se les administró el probiótico *Lactobacillus reuteri*. Se evaluaron 38 pacientes con periodontitis crónica moderada a los cuales se les realizó una limpieza dental profesional. Dos semanas después se eligieron 24 pacientes a los que se le realizó el tratamiento con



tabletas probióticas que contenían *L. reuteri* que produce peróxido de hidrógeno (prodentis), en los 14 pacientes restantes no se aplicó tratamiento con tabletas probióticas (grupo control). Se recolectó una muestra de líquido crevicular gingival de las bolsas periodontales de los pacientes. La estimación de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-17 en GCF fue realizada utilizando el método ELISA. Luego del tratamiento, 18 de los participantes del grupo de estudio presentaron una reducción significativa en los niveles de citosinas proinflamatorias estudiadas. Además, se observó una mejora en los índices clínicos (profundidad de bolsas, índice de sangrado, nivel de inserción clínica). En los individuos del grupo control las citosinas proinflamatorias y los índices clínicos fueron significativamente más altos que los del grupo de estudio.

En el año 2016 en Alemania, Schlagenhaut *et al.*<sup>19</sup> publicaron un estudio que se titula: “El consumo regular de pastillas que contienen *Lactobacillus reuteri* reduce la gingivitis durante el embarazo: ensayo controlado aleatorizado”. Este ensayo tuvo como objetivo evaluar el impacto del probiótico *L. reuteri* en la gingivitis del embarazo en mujeres en buen estado de salud. Se evaluaron 45 mujeres en buen estado de salud (24 del grupo de prueba y 21 del grupo control) con gingivitis del embarazo en el tercer trimestre. Inicialmente se evaluó el índice gingival y el índice de placa en los dientes de Ramfjord y se tomaron muestras de sangre para el análisis de TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa). Posteriormente las participantes recibieron aleatoriamente pastillas para consumir dos veces al día hasta el nacimiento (aproximadamente siete semanas) que contenían *L. reuteri* (grupo de prueba) o carecían de *L. reuteri* (grupo control). Dentro de los dos días posteriores al nacimiento se repitió el registro de índice gingival, índice de placa y muestras de sangre. Al inicio del estudio el índice gingival y el índice de placa no difirieron significativamente entre ambos grupos. De igual manera al inicio, en el grupo de estudio los niveles de suero de TNF- $\alpha$  fueron significativamente más bajos que en el grupo control. Al momento de la reevaluación, el índice gingival y el índice de placa del grupo de prueba fueron ambos significativamente más bajos que el grupo control. Los niveles de suero en el TNF- $\alpha$  ya no difirieron significativamente entre ambos grupos. En conclusión, el consumo de pastillas *L. reuteri* pueden ser beneficioso para el control de la gingivitis del embarazo.

En el año 2017 en Chile, Fierro-Monti *et al.*<sup>2</sup> presentaron una revisión a la literatura titulada: “Rol de los probióticos como bacterioterapia en odontología”. Según la OMS y la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura), los probióticos son “microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped”. Esta investigación tuvo la finalidad de explicar los efectos beneficiosos de los probióticos en la prevención de enfermedades bucodentales. La búsqueda incluye resultados a partir de cinco años en Web of science, PubMed y Scielo. Los resultados mostraron que los probióticos pueden crear agentes antimicrobianos, competir por la adhesión celular, modular el sistema inmunológico y degradar toxinas. Esto ha llevado a estudios dentales que se centran en reducir la incidencia de caries, disminución de la halitosis, mejorar el pronóstico de periodontitis y la candidiasis. En conclusión, los probióticos prometen ser un excelente complemento para prevenir enfermedades orales. No obstante, todavía existe la interrogante sobre cuáles son las mejores cepas bacterianas, dosis y tiempo de administración. Por consiguiente, futuros estudios longitudinales son requeridos.

Por otro lado, en el año 2019 en Theodoro *et al.*<sup>20</sup> presentaron el ensayo clínico de título “Efectos de *Lactobacillus reuteri* como tratamiento adyuvante de la periodontitis en pacientes fumadores: ensayo clínico randomizado.” El objetivo de este ensayo clínico aleatorizado fue evaluar el efecto de *Lactobacillus reuteri* en comprimidos masticables como adyuvante del tratamiento periodontal no quirúrgico de la periodontitis crónica en pacientes fumadores. 34 pacientes fumadores fueron seleccionados y divididos aleatoriamente en dos grupos. El grupo control (n=17) recibió raspado y alisado radicular en una sesión y un placebo; el grupo prueba (n=17) recibió raspado y alisado radicular en una sesión y dos tabletas de probiótico dos veces por día, por 21 días. Los valores de profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, nivel de inserción clínica, recesión gingival, y las bolsas con PD $\geq$ 5 mm y sangrado se midieron al inicio y a los 90 días. Después de 90 días de tratamiento, la profundidad de sondaje de bolsas de cinco mm y sangrado fueron significativamente menores en ambos grupos en comparación con el valor inicial (P<0,05). En el grupo de prueba, el

sangrado al sondaje se había reducido significativamente a los 90 días en comparación con el inicio ( $P < 0,05$ ). Había disminución estadísticamente significativa de la profundidad de bolsa entre el inicio y los 90 días en el grupo prueba en bolsas profundas ( $P < 0,05$ ). No hubo variación estadísticamente significativa entre los grupos en la reducción de bolsas periodontales ( $P = 0,95$ ) o ganancia en nivel de inserción clínica ( $P = 0,97$ ) en bolsas moderadas y profundas. El tratamiento adyuvante de *L. reuteri* en la terapia de la periodontitis crónica tuvo un impacto positivo en el control de la inflamación gingival porque reduce el sangrado al sondaje, lo que significa una reducción de la inflamación gingival y fue eficaz para reducir las bolsas profundas de manera clínicamente relevante.

Del mismo modo, en el año 2019 en Brasil, Volz Cardoso *et al.*<sup>21</sup> presentaron una revisión de literatura titulada “Probióticos asociados al tratamiento de enfermedades periodontales: revisión de literatura” como método se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos digitales PubMed y Science Direct, dando uso a los términos de búsqueda “probióticos” y “enfermedades periodontales”. El objetivo de este estudio fue revisar la literatura sobre el tratamiento de las enfermedades periodontales asociadas a probióticos, identificando las funcionalidades y los principales agentes microbianos empleados. Se seleccionaron 40 ensayos clínicos aleatorios para evaluar los resultados observados. Todos los estudios utilizaron los probióticos asociados al raspado, alisado y pulido radicular. La cepa bacteriana más utilizada fue el *Lactobacillus reuteri*. Se demostró que el uso de probióticos aporta grandes ganancias como tratamiento auxiliar a las enfermedades periodontales. Aunque los parámetros observados no siempre se ven beneficiados por el tratamiento, el uso de probióticos redujo la necesidad de intervención quirúrgica especialmente en pacientes con bolsas profundas. Sin embargo, es necesario realizar más estudios para utilizar estos agentes de forma adecuada. Principalmente se deben realizar estudios con muestras más grandes, involucrando las principales cepas bacterianas, con detalles metodológicos.

En el año 2020 en España, Vives-Soler *et al.*<sup>22</sup> presentaron un estudio titulado “Efecto de los probióticos como complemento a la terapia periodontal no quirúrgica en la periodontitis crónica: ensayo sistematizado”. Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar la literatura sobre la efectividad de diferentes cepas de probióticos como adyuvantes de la

terapia periodontal no quirúrgica. Se buscó en la base de datos electrónica de MEDLINE (vía Pubmed) hasta diciembre de 2017 para ensayos clínicos aleatorizados en inglés que comparan tratamiento periodontal no quirúrgico y probióticos versus tratamiento periodontal y placebo. El resultado primario investigado fue la reducción de la profundidad de sondaje de la bolsa. Los resultados secundarios fueron sangrado al sondaje, reducción del índice de placa y recuento de bacterias. Se incluyeron nueve ensayos. Una síntesis de datos narrativos no resultó en ninguna mejora importante de la profundidad de sondaje de las bolsas, pero las bolsas moderadas de cuatro a seis mm mostraron mayores reducciones en los grupos de estudio, lo que podría disminuir la necesidad de cirugía. Los sitios con sangrado al sondaje y la presencia de placa disminuyeron después del tratamiento. Se concluyó que los probióticos pueden brindar un beneficio adicional a la terapia manual. Sin embargo, se requieren más estudios sobre dosis, vía de administración y cepas de probióticos utilizados.

En ese mismo orden, en el año 2020 en Eslovenia, Pudgar *et al.*<sup>11</sup> presentaron un ensayo clínico de título “Cepas probióticas de *Lactobacillus brevis* y *Lactobacillus plantarum* como complemento de la terapia periodontal no quirúrgica: resultados de tres meses de un ensayo clínico controlado aleatorizado”. El mismo tenía como objetivo determinar los beneficios que obtenían los pacientes con periodontitis del tratamiento con cepas de *Lactobacillus brevis* y *Lactobacillus plantarum*, aplicadas en bolsas periodontales como gel y luego tomadas en forma de pastillas, como complemento del raspado y alisado radicular. Se trató de un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, 40 pacientes recibieron raspado y alisado radicular en dos sesiones durante siete días. Luego, los pacientes recibieron gel probiótico y pastillas (n=20) y placebo (n=20). Se verificó el número de sitios afectados (profundidad de bolsas > cuatro mm + sangrado al sondaje) en la reevaluación a los tres meses. El sexo, edad, terapia probiótica, presencia de *Porphyromonas gingivalis* o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, el tabaquismo, el diente (molar) y la ubicación interdental se evaluaron mediante un modelo de regresión logística multivariante y multinivel. El número de sitios afectados después de tres meses fue similar en los grupos de prueba y control. Ambos grupos mostraron mejoras sustanciales, pero equivalentes en números de sitios afectados y parámetros periodontales. El modelo de regresión logística multinivel multivariante mostró que los probióticos que contienen *L. brevis* y *L. plantarum* se asociaron

con un aumento de las probabilidades de curación del sangrado gingival, pero con una reducción de las probabilidades de curación de la profundidad de bolsa. En conclusión, los pacientes con periodontitis se benefician del uso complementario de probióticos que contienen *L. brevis* y *L. plantarum* en términos de reducción del sangrado gingival.

De la misma manera, en mayo del 2020 en Arabia Saudita, Alshareef *et al.*<sup>15</sup>, publicaron un artículo titulado “Efectividad de las pastillas probióticas en el manejo periodontal de la periodontitis crónica: Estudio clínico e inmunológico”. Este estudio tuvo como finalidad valorar la efectividad de los probióticos por medio del RAR (raspado y alisado radicular) como suplemento sobre los parámetros periodontales y los niveles de metaloproteinasa-8 de la matriz en el líquido crevicular gingival de pacientes con periodontitis crónica. 25 sujetos con periodontitis crónica completaron el curso de tratamiento de 40 personas, de 25 a 58 años. Se dividieron en dos grupos: el primer grupo recibió raspado y alisado radicular solo, mientras que el segundo grupo recibió RAR combinados con píldoras probióticas dos veces al día durante 30 días. Los pacientes fueron examinados clínicamente evaluando IP (índice de placa), pérdida de inserción clínica, índice de sangrado, profundidad de bolsas, e inmunológicamente analizando los niveles de metaloproteinasa-8 de la matriz en el líquido crevicular gingival al principio del estudio y 30 días después del tratamiento periodontal. Los parámetros periodontales mejoraron significativamente después de la terapia con RAR con y sin pastillas probióticas en ambos grupos. No obstante, el índice de sangrado ( $p = 0,05$ ) disminuyó significativamente en el grupo de raspado y alisado radicular y pastillas probióticas luego de 30 días en comparación con el RAR solo. Además, disminuyó significativamente la metaloproteinasa de la matriz-8 (MMP-8) en el fluido gingival crevicular después de 30 días en pacientes a los que solo se les realizó RAR ( $p = 0,017$ ), en comparación con el inicio en ambos grupos, mientras que un descenso aún más marcado en los pacientes tratados con raspado y alisado radicular y probióticos ( $p = 0,001$ ). En conclusión, este estudio sugirió que los probióticos podrían tener un efecto beneficioso sobre los resultados clínicos e inmunológicos en el manejo de pacientes con periodontitis crónica.

En el año 2021 en Chile, Morales *et al.*<sup>23</sup> presentaron un estudio titulado “Efectos clínicos de los probióticos o Azitromicina como complemento del raspado y alisado radicular en el

tratamiento de la periodontitis estadio III: Ensayo clínico piloto aleatorizado controlado”. Este ensayo clínico aleatorizado de brazos paralelos, triple ciego, controlado con placebo tuvo como objetivo, evaluar los efectos clínicos de *Lactobacillus rhamnosus SPI* o Azitromicina como adyuvante del raspado y alisado radicular en pacientes con periodontitis estadio III. Se reclutaron 47 pacientes sistémicamente sanos con periodontitis estadio III. Después del raspado y alisado los participantes fueron asignados al azar a una de las tres modalidades del tratamiento; placebo(n=15), probióticos (n=16) y antibióticos-azitromicina(n=16). Los participantes fueron monitoreados al inicio del estudio, tres, seis, nueve y 12 meses luego del tratamiento. Fue evaluada la profundidad de bolsa al sondaje, el sangrado al sondaje, la pérdida de inserción clínica, y la acumulación de placa. En los resultados los 47 participantes completaron el estudio. A los 12 meses todos los grupos mostraron mejoras significativas en profundidad de bolsa al sondaje y acumulación de placa independientemente de la modalidad del tratamiento y sin diferencia significativa entre grupos. Los probióticos y la azitromicina no mostraron ningún beneficio adicional en término de pérdida de inserción clínica. Mientras que el grupo placebo y el grupo antibiótico-azitromicina mostraron reducción significativa en términos de sangrado al sondaje, solo el grupo placebo reveló una disminución significativa de pérdida de inserción clínica a los 12 meses de seguimiento. El número de sitios y dientes con profundidad de bolsas mayores a cinco, seis y siete mm se redujo significativamente en todos los grupos a los 12 meses de seguimiento independientemente del régimen de tratamiento y sin diferencia significativa entre los grupos. En conclusión, el uso de probióticos o azitromicina como complemento al raspado y alisado radicular no proporcionó beneficios adicionales en el tratamiento de la periodontitis estadio III. Los beneficios de estos dos regímenes de tratamiento como complemento al raspado y alisado radicular siguen sin estar claros.

En el año 2021 en la India, Mishra *et al.*<sup>24</sup> publicaron un estudio titulado “Rol de los probióticos como adyuvante a la terapia periodontal no quirúrgica en pacientes con periodontitis crónica: revisión sistemática y metaanálisis.” Este estudio tuvo como objetivo principal establecer la importancia del uso de probióticos, tanto como estrategia preventiva como terapéutica para el manejo de la enfermedad periodontal. También corrobora las investigaciones existentes de cepas bacterianas únicas/combinadas por exhibir un impacto

ecológico variable en las bacterias orales. Las fuentes de datos incluyeron búsquedas bibliográficas en las bases de datos PubMed (MEDLINE), Scopus, Embase, CENTRAL y Web of Science para ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo y raspado y alisado radicular con probióticos administrados por vía oral en cualquier forma como complemento. Se realizó la búsqueda de datos y se tabuló la información de los estudios incluidos según los diseños del estudio, la forma de administración del fármaco, los resultados principales y los parámetros clínicos. Los datos recopilados se basaron en la pregunta enfocada descrita para la presente revisión sistemática. Los revisores verificaron todos los datos extraídos. Nivel de inserción clínica y profundidad de bolsa se evaluaron como el resultado primario para comparar la efectividad de la terapia probiótica adyuvante además del RAR. Se incluyeron 14 estudios clínicos y demostraron eficacia en la reducción de la profundidad de sondaje periodontal y la obtención del nivel de inserción clínica, entre los grupos tratados con probióticos junto con RAR y los grupos tratados con placebo. La terapia adyuvante con probióticos además de raspado y alisado radicular conduce a una disminución en la profundidad de sondaje y una ganancia de inserción clínica en pacientes con periodontitis crónica. Sin embargo, se requieren más ensayos clínicos aleatorios de alta calidad con resultados microbiológicos para fortalecer la conclusión.

En el año 2022 en Suiza, Hardan *et al.*<sup>25</sup> publicaron un estudio titulado “El uso de probióticos como terapia adyuvante al tratamiento periodontal: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos.” El objetivo del presente estudio fue evaluar el uso de probióticos como terapia adyuvante en parámetros clínicos periodontales a lo largo de una revisión sistemática y metanálisis. La literatura fue revisada, hasta el cuatro de junio de 2021, por dos revisores independientes L.H. y R.B. en cuatro bases de datos electrónicas: PubMed (MedLine), ISI Web of Science, Scielo y Scopus. Solo ensayos clínicos que reporten el efecto del uso de probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedad periodontal fueron incluidos. Las comparaciones se realizaron utilizando el software Review manager. Se consideró un total de 21 estudios para el metanálisis. Para el índice de placa, el uso de probióticos no mejoró este parámetro clínico ( $p = 0,16$ ). Por otro lado, para la profundidad de bolsa periodontal, la pérdida de inserción clínica, el sangrado al sondaje y el uso de probióticos como tratamiento adyuvante resultó en una mejora de estos parámetros, ya que

el grupo de control logró estadísticamente valores más altos de estos parámetros ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ; y  $p = 0,005$ , respectivamente). Este estudio sugiere que el uso de probióticos condujo a una mejora en la pérdida de inserción clínica, profundidad de la bolsa periodontal, y sangrado en los parámetros de sondaje. Por otro lado, este protocolo parece no ser beneficioso para el parámetro de índice de placa.

### **1.1.2. Antecedentes nacionales**

En el año 2017 en República Dominicana Alonso Novas *et al.*<sup>26</sup> presentó una revisión literaria titulada “Conocimiento, actitudes y prácticas sobre el uso de probióticos en las enfermedades diarreicas agudas por los pediatras del Hospital Infantil Doctor Robert Reid Cabral en el periodo marzo - mayo 2017”. Este estudio tuvo como objetivo principal determinar el nivel de conocimiento, actitudes y prácticas de los pediatras sobre el uso de probióticos en las enfermedades diarreicas agudas del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Fue un estudio de tipo descriptivo y transversal, los datos se recolectaron a través de formularios completados por los pediatras que laboran en las áreas de consulta y salas clínicas. Aplicaron 106 pediatras según los criterios de inclusión y exclusión. En los resultados, aceptaron participar 60 pediatras (56,6%). De estos, 9 (15,0%) obtuvieron un buen conocimiento sobre los probióticos, 32 (53,3%) un conocimiento regular y 19 (31,7%) un conocimiento deficiente. Además 58 (96,7%) manifestaron utilizar probióticos. La mayoría de los encuestados (96,7%) cree en los beneficios que ejercen los mismos, en las reducciones del tiempo de duración del episodio diarreico, en mejoría de los síntomas y reducción en la estadía hospitalaria. El 96,7% está a favor de que se pueden utilizar los probióticos como manejo coadyuvante en las enfermedades diarreicas agudas. El 56% estuvo de acuerdo con que la falta de información con respecto a los suplementos con probióticos es una barrera para recomendarlo. El 58% de los pediatras entrevistados consideró que más evidencia clínica es necesitada para dar validez a los beneficios relacionados con el uso de probióticos en las enfermedades diarreicas agudas. El 73,3% de los encuestados expresó que la principal fuente de adquisición de información fueron los artículos de investigación originales, seguido de los congresos y educación médica continua.



En el año 2017 en República Dominicana, Jiménez Cuello *et al.*<sup>27</sup> presentaron una revisión literaria titulada "Descripción de la efectividad de los probióticos para el tratamiento de *Cándida albicans* en la cavidad oral". Dicho estudio tenía como objetivo describir la efectividad de los probióticos orales para la mejora de la salud bucal y el tratamiento de infecciones causadas por *Cándida albicans*. Se realizó una revisión de literatura científica utilizando los términos probióticos orales, *Cándida albicans*, y "oral probiotics" en las bases de datos Pubmed, Google Scholar, Researchgate y Ebsco sin limitación de idioma y con restricción de cinco años en las fechas de publicación de los mismos. Los artículos revisados se seleccionaron de acuerdo con la pertinencia para la explicación de la efectividad de los probióticos para el tratamiento de candidiasis en la cavidad oral o aquellos artículos que estuvieran relacionados con la *Cándida albicans* oral, probióticos o formas de mejorar la salud oral. En los resultados se pudo corroborar la efectividad de probióticos orales para la mejora de la salud bucal y el tratamiento de infecciones causadas por *Cándida albicans*. La efectividad de los mismos fue comprobada mediante estudios *in vitro* o *in vivo*, y haciendo de igual forma comparaciones entre otras sustancias como la clorhexidina al 0,12%, nistatina, entre otros tratamientos alternos para tratar la Candidiasis oral.

### **1.1.3. Antecedentes locales**

No se encontraron antecedentes.

## 1.2. Planteamiento del problema

Las enfermedades periodontales son una patología crónica, infecciosa e inflamatoria que afecta los tejidos que rodean y dan soporte al diente, además son un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y pulmonares<sup>28</sup>. También se asocian con enfermedades como la demencia y el Alzheimer<sup>29</sup>. Se desarrolla al producirse un desequilibrio entre la carga bacteriana y los mecanismos de defensa del huésped. La enfermedad periodontal no diagnosticada ni tratada a tiempo puede provocar pérdida dental, además puede repercutir en la salud general del paciente.

El tratamiento para las enfermedades periodontales al tener etiología bacteriana se basa en la reducción de la carga de las mismas, ya sea por medios mecánicos y/o terapias antisépticas y antibióticas. En caso de tratar con terapia antibiótica, se recomienda el uso de fármacos antibacterianos de amplio espectro, pero estos conducen a varios efectos adversos gastrointestinales así como también reacciones de hipersensibilidad y la resistencia bacteriana a los mismos<sup>24</sup>.

Según la OMS los probióticos son microorganismos vivos que suministrados en cantidades específicas benefician la salud del ser humano. En los últimos años se ha estado considerando el uso de probióticos (específicamente el *Lactobacillus reuteri*)<sup>30</sup> como adyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal basado en que estos pueden prevenir la recolonización de bacterias subgingivales, además de ser una alternativa para disminuir el uso de antibióticos y así evitar la resistencia bacteriana a los mismos<sup>12,16</sup>. Adicional a esto, se ha estudiado el uso de probióticos como auxiliar al tratamiento contra la halitosis y prevención de caries sobre todo en pacientes pediátricos<sup>10</sup>. Se dice que la administración vía oral de probióticos beneficia la salud bucal previniendo el crecimiento de microorganismos nocivos y/o modulando la inmunidad de la mucosa oral<sup>9</sup>.

Mediante este trabajo de investigación se pretende revisar la información que hasta ahora se maneja en la literatura en cuanto al uso de probióticos como tratamiento complementario de las enfermedades periodontales. De la información obtenida podrían emerger alternativas de

tratamiento, limitando tal vez algunos procedimientos más invasivos, así como la disminución del uso de antibióticos. Con relación a esto surgen las siguientes preguntas:

¿Qué reporta la literatura sobre el uso de probióticos como tratamiento complementario de las enfermedades periodontales?

¿En qué tipo de enfermedad periodontal reporta la literatura el uso de probióticos?

¿Está relacionado el uso de probióticos con la reducción de microorganismos periodontopatógenos y bolsas periodontales?

¿En cuál fase del tratamiento periodontal es recomendado el uso de probióticos?

¿Cuál es la dosis y tiempo de uso de probióticos recomendada para el tratamiento de enfermedades periodontales?

### **1.3. Justificación**

En la actualidad, podemos encontrar multitud de estudios que coinciden en que los probióticos son beneficiosos para la salud humana. En medicina general, los probióticos son ampliamente aceptados para el tratamiento de la gastroenteritis aguda bacteriana y viral, y la diarrea inducida por antibióticos, especialmente en niños <sup>4,8</sup>. Se han descrito diversos efectos beneficiosos de los probióticos frente a enfermedades bacterianas, como la síntesis de sustancias con capacidad antimicrobiana. En los últimos años, en el campo de la gastroenterología, los probióticos han llamado la atención como terapia adyuvante para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (H. pylori)<sup>28</sup>.

En odontología, los probióticos se han empleado para reducir el desarrollo de caries, tratar las enfermedades periodontales, combatir infecciones por *Candida* y para controlar la halitosis<sup>9,10,11,13</sup>. Se ha reportado que el uso de probióticos como terapia adyuvante del tratamiento periodontal reflejó en sus habilidades, controlar la respuesta inmune del huésped ante la presencia de microorganismos patógenos y alterar los periodontopatógenos<sup>31</sup>.

Sabemos que las enfermedades periodontales afectan no solamente las estructuras de soporte dentales sino también que provocan infecciones bucales en tejidos blandos provocando procesos inflamatorios, liberando citoquinas que son sustancias pro-inflamatorias, las cuales pueden acceder a cualquier área del organismo a través del sistema circulatorio poniendo en riesgo la salud y bienestar general del paciente y su calidad de vida. Se han relacionado las enfermedades periodontales con enfermedades y alteraciones cardiovasculares, partos prematuros, diabetes mellitus, artritis reumatoide, Alzheimer, y enfermedades renales crónicas<sup>29</sup>, por lo que es de suma importancia combatir las enfermedades periodontales con métodos efectivo que nos permita evitar dichas patologías o complicaciones de estas. La realización de este estudio tendrá la capacidad de permitirnós conocer sobre lo que la literatura reporta acerca del uso de probióticos como tratamiento complementario, así como también la especificación de la fase periodontal en la que son consumidos los mismos y la capacidad que poseen de reducir patógenos periodontales. Además de conocer la capacidad que tienen los probióticos de disminuir la necesidad de usos de antimicrobianos y ser una opción viable para tratar la gingivitis y periodontitis.

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1. Objetivos generales**

Analizar el uso de probióticos como tratamiento complementario de las enfermedades periodontales mediante una revisión literaria.

### **1.4.2. Objetivos específicos**

1.4.2.1 Reconocer en qué tipo de enfermedad periodontal reporta la literatura el uso de probióticos.

1.4.2.2 Mostrar la relación del uso de probióticos en la reducción de periodontopatógenos y bolsas periodontales.

1.4.2.3 Precisar en qué fase del tratamiento periodontal es recomendado el uso de probióticos.

1.4.2.4 Identificar cuál es la dosis y el tiempo de uso de probióticos recomendada para el tratamiento de enfermedades periodontales.

## **CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO**

En este capítulo se va a describir de forma detenida todo lo relacionado al objetivo del estudio. Esto constituye una de las partes más relevantes de una investigación. Los temas a tratar en el marco teórico son los siguientes:

### **2.1. Probióticos**

Los probióticos son microorganismos que al consumirlos benefician la salud. Según la OMS son microorganismos vivos que al ser suministrados en cantidades adecuadas confieren beneficios para la salud del huésped<sup>32</sup>.

Actualmente, el concepto más utilizado y aceptado es el citado por la Dra. Mary Ellen Sanders, presidenta de la Sociedad Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP, siglas en inglés), la misma define a los probióticos como microbios vivos de animales o humanos que benefician al huésped al mejorar las propiedades de la microflora intestinal original<sup>32,33</sup>.

A esto Rijkers<sup>32</sup> agregó un enfoque ampliamente aceptado, diciendo en 2010 que deben administrarse en dosis suficientes, capaces de alterar (por implantación o colonización) la flora microbiana de ciertos compartimentos del tracto digestivo, y a menudo suelen ser administradas en el agua o en los alimentos.

#### **2.1.1. Historia de los probióticos**

Desde hace años se conoce el uso de microorganismos vivos para beneficiar la salud a través de alimentos fermentados que por muchas culturas antiguas eran consumidos con fines terapéuticos<sup>1</sup>. Sin embargo, en ese tiempo se desconocían los componentes microbianos

vivos presentes en estos alimentos. Diversos microbiólogos descubrieron algunas bacterias que hoy en día se conocen como probióticos<sup>1</sup>.

En 1890 Ernst Moro médico australiano descubrió el *Lactobacillus acidophilus*. Luego, en 1899 Henry Tissier pediatra francés descubrió el *B.fidobacterium*. Tissier descubrió la presencia dominante de Bifidobacterias en el tracto intestinal de lactantes amamantados exclusivamente con leche materna y observó los beneficios clínicos al tratar la diarrea infantil con la misma bacteria<sup>1</sup>. Sin embargo, la conceptualización de los probióticos se inicia a principios del siglo XX gracias a diversas investigaciones del microbiólogo ruso, ganador del premio Nobel, Elie Metchnikoff. Este fue el primero en introducir la idea de que el consumo de microbios vivos es beneficioso para la salud. Sugirió que era posible reemplazar microbios nocivos en la microbiota intestinal con otros beneficiosos<sup>1</sup>.

Metchnikoff descubrió en 1907 mientras realizaba trabajos en Bulgaria que la longevidad y la salud de un grupo de campesinos búlgaros se debía a la ingesta frecuente de productos lácteos fermentados (yogurt) como un componente principal en su dieta<sup>1,31</sup>. Metchnikoff propuso que los microbios putrefactos (proteolíticos) que producen sustancias tóxicas en el colon contribuyen al envejecimiento<sup>1</sup>.

Por ejemplo, bacterias como los clostridios (parte de la microbiota intestinal normal) producen sustancias tóxicas como fenoles, indol, aminas y amoníaco a partir de la digestión de proteínas. Metchnikoff sugirió que estos compuestos eran responsables de lo que llamó "autointoxicación intestinal", que conduce a los cambios físicos asociados con el envejecimiento<sup>1</sup>.

También sugirió que la leche fermentada (yogurt) consumida por estos aldeanos, que contenía *Lactobacillus bulgaricus* vivo, contrarrestaba esta autointoxicación<sup>1</sup>. El propio Metchnikoff consumía leche agria que contenía el "*Bulgarian bacillus*" y creía que su salud se beneficiaba.

Una década después, en 1917 se produjo un brote de Shigelosis, debido a esto el profesor alemán Alfred Nissle (Universidad de Friburgo, Alemania) aisló una cepa de Escherichia Coli de las heces de un soldado no infectado. A esta cepa le llamaron E. Coli Nissle 1917, y se utilizó más tarde para ayudar a prevenir la Salmonelosis y la Shigelosis<sup>1</sup>.

El término “probiótico” procede del griego “pro bios” que significa “por la vida”. Se cree que este término fue utilizado por primera vez por Vergio en 1954 al comparar el efecto desfavorable que ejercían los antibióticos en la microbiota intestinal con los beneficios que ejercían otros factores que en ese momento no pudo determinar; por esto utilizó el término probiótico en oposición al de antibiótico<sup>32</sup>.

Richard Parker, profesor de microbiología de la Universidad de Portland, definió a los probióticos como un grupo de microorganismos en la década de 1960, afirmando que son sustancias secretadas por un microorganismo que estimulan el crecimiento de otro organismo. Esta definición resulta ambigua porque el efecto beneficioso no es únicamente para estimular el crecimiento<sup>32</sup>.

Los científicos estadounidenses Daniel Lily y Rosalie Stillwell (St. John's University, Nueva York, EE. UU.) publicaron un artículo en Science en 1962 en el que ampliaron la definición de probióticos para incluir “las bacterias anaeróbicas que son capaces de producir ácido láctico y estimular el crecimiento de otros organismos”<sup>1</sup>.

Robert Parker en 1974 propuso que el término probiótico incluye no sólo a los microbios, sino también a otras sustancias que contribuyen al “equilibrio” microbiano intestinal<sup>1</sup>. Más tarde, en el año 1989, Roy Fuller postuló el requisito de viabilidad para los probióticos y propuso la idea de que benefician al huésped<sup>32</sup>.

El uso actual del término probiótico fue propuesto por primera vez por el profesor Roy Fuller (Reading, Reino Unido), quien eliminó “otras sustancias” de la definición y definió a los



probióticos como “suplementos alimenticios microbianos vivos que afectan beneficiosamente al huésped mejorando su equilibrio microbiano intestinal”<sup>1</sup>.

En la actualidad se sabe a cierto modo que ciertas bacterias probióticas, principalmente *Lactobacillus* y *B.fidobacterium* confieren beneficios a la salud. Esto se corrobora a través de investigaciones y ensayos clínicos aleatorios <sup>34</sup>.

### **2.1.2. Características de los probióticos**

Una cepa bacteriana debe estar completamente caracterizada para ser llamada probiótico. El género y la especie del microorganismo debe identificarse con métodos previamente aceptados de manera internacional y su nomenclatura debe estar corroborada por referencia a la lista aprobada de nombres de bacterias. Además, se deben realizar estudios tanto in vivo como in vitro para demostrar el mecanismo de acción del probiótico para permitir la predicción de su alcance de aplicabilidad y posibles efectos secundarios<sup>13</sup>.

Los probióticos son microorganismos saprofitos que tienen la capacidad de resistir el pH gástrico y las secreciones pancreáticas, además se adhieren a las células epiteliales e inhiben la adhesión de microorganismos virulentos <sup>35</sup>.

Según Teitelbaum<sup>36</sup>, estas son las características que debe tener un microorganismo para ser considerado probiótico:

- Ser de origen humano.
- No ser patogénico por naturaleza.
- Poder adherirse al epitelio intestinal.
- Producir sustancias antimicrobianas.
- Modular las respuestas inmunitarias.
- Ser resistente a la destrucción por secreciones gástricas y por la bilis.

### 2.1.3. Mecanismo de acción de los probióticos

Actualmente se han propuesto diversos mecanismos para el efecto de los probióticos. Estos mecanismos son<sup>2</sup>:

- Competir por sitios de adhesión celular (inhibición competitiva o terapia de reemplazo) con patógenos o co-agregación al biofilm.
- La modulación de las funciones inmunitarias locales y sistémicas.
- Producción de antimicrobianos (bacteriocinas) o ácidos que pueden inhibir la proliferación de patógenos<sup>2,34</sup>. Diversos estudios han demostrado que las bacteriocinas contribuyen en gran medida a las actividades antibacterianas de muchos probióticos, incluidos los lactobacilos. Las bacteriocinas relevantes para la cavidad bucal incluyen la salivaricina de *L. salivarius* y *Streptococcus salivarius*, reuterina de *Lactobacillus reuteri*, plantaricina de *Lactobacillus plantarum* y nisina de *Lactobacillus lactis*. La bacteriocina plantaricina contribuye a mejorar la salud sistémica.
- Degradación de toxinas<sup>2</sup>.
- Inducción de un pH ácido por debajo de cuatro, mayormente esto sucede por la producción de AGCC (ácidos grasos de cadena corta), como acetatos y butiratos. Los mismos pueden llegar a concentraciones que impidan el crecimiento de gérmenes ya que cuando existe un pH ácido aumentan las bacterias tolerantes al ácido ejerciendo un efecto competitivo con otras bacterias, ocupando sus lugares de nidación e inhibiendo el crecimiento de especies enteropatógenas<sup>36</sup>.

Las actividades antibacterianas de los lactobacilos y streptococos están moduladas por varios factores, incluidas las condiciones de los medios de crecimiento. *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum* y *S. salivarius* presentan una mejor actividad antimicrobiana

cuando se cultivan en medios con glucosa adicional. Por el contrario, las bacterias anaerobias incluidas *P. intermedia*, *P. gingivalis*, y *F. nucleatum* se inhiben en presencia de alto contenido de glucosa. Además, un entorno nutricionalmente rico y el uso de prebióticos promueven las actividades antimicrobianas de los probióticos. Esto se ha demostrado mediante el estudio de cepas probióticas co-cultivadas con bacterias patógenas utilizando diferentes prebióticos, medios de crecimiento y condiciones<sup>37</sup>.

#### **2.1.4. Beneficios de los probióticos**

Conforme pasa el tiempo los beneficios de los probióticos tienden a ampliarse debido al desarrollo de métodos de investigación más precisos para comprender mejor la interacción microbio-huésped. Dichas interacciones incluyen la modulación de las respuestas inmunitarias, el fortalecimiento de medios de evasión de patógenos que afectan el equilibrio de la microbiota del huésped y el metabolismo de la microbiota en lugares específicos del cuerpo del hospedador<sup>9</sup>.

Entre los efectos beneficiosos inmunológicos de los probióticos están los siguientes: activan macrófagos locales para alcanzar un incremento de la secreción de IgA (inmunoglobulina) local y sistémica, incita la secreción de citoquinas y activan las células dendríticas<sup>38</sup>.

Entre los efectos beneficiosos no inmunológicos se destacan los siguientes: luchan con los patógenos por los nutrientes, producen bacteriocinas, suprimen los radicales superóxidos, cambian el pH local para que sea desfavorable a los patógenos y perfecciona la función de la barrera intestinal<sup>38</sup>.

Además, las especies de *Lactobacillus* ayudan en la síntesis de vitamina B, vitamina K y también ayudan en la descomposición de las sales biliares<sup>38</sup>.

De manera similar, los investigadores encontraron que la administración de probióticos redujo los recuentos de *Cándida* oral en los ancianos, un hallazgo que podría ofrecer una nueva estrategia para controlar las infecciones por hongos orales<sup>39</sup>.

## **2.2. Enfermedad Periodontal**

### **2.2.1. Gingivitis**

La gingivitis se define generalmente como un estado inflamatorio localizado, la misma se inicia por el depósito de biofilm dental y se identifica por inflamación gingival y ausencia de pérdida de inserción periodontal<sup>38</sup>. La enfermedad gingival usualmente no causa dolor, muy pocas veces se produce sangrado y, generalmente, se distingue por pequeños cambios clínicos, los cuales hacen gran parte de los pacientes no tengan conocimiento de la enfermedad o no puedan reconocerla<sup>40,41</sup>.

A diferencia de la periodontitis, una característica de la gingivitis es que los cambios en los tejidos son completamente reversibles después de quitar la biopelícula dental<sup>40</sup>. A pesar de la reversibilidad de las alteraciones histicas provocadas por la enfermedad gingival, ésta presenta una particular importancia clínica por considerarse precursora de la periodontitis, enfermedad caracterizada por la inflamación de las encías con pérdida de inserción clínica y pérdida ósea<sup>40</sup>. La evidencia que avala la relación entre la gingivitis y la periodontitis proviene de estudios longitudinales que muestran que el desarrollo y la progresión de la pérdida de adherencias se asocian con niveles más altos de inflamación gingival inicial<sup>40</sup>. Contrario a esto, los sitios con progresión nula o mínima de pérdida de inserción se caracterizaron por una ausencia constante de inflamación gingival a lo largo del tiempo. Colectivamente, estas observaciones sugieren que el control efectivo a largo plazo de la gingivitis puede prevenir la pérdida de inserción clínica. La relación establecida entre la inflamación gingival y la periodontitis hace necesario establecer los criterios clínicos que definen un caso de gingivitis<sup>40</sup>.

### 2.2.2. Periodontitis

La periodontitis se define como una enfermedad infecciosa e inflamatoria que afecta los tejidos que rodean y dan soporte al diente. Se desarrolla al producirse un desequilibrio entre la carga bacteriana y los mecanismos de defensa del huésped<sup>31</sup>.

Tiene una etiología multifactorial compleja y la biopelícula tiene un papel clave. La enfermedad está asociada a la disbiosis en el microbioma local del huésped con un número y una proporción elevados de especies bacterianas conocidas como ‘patógenos’ y proporciones reducidas de bacterias asociadas con la salud<sup>31</sup>.

La Academia Americana de Periodoncia (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP) desarrollaron en el año 2018 un nuevo sistema de clasificación de las patologías y alteraciones periodontales y periimplantarias. Con esta nueva clasificación la periodontitis se clasifica a partir de dos dimensiones, estadios y grados<sup>42</sup>.

La nueva clasificación identifica tres formas diferentes de periodontitis, basándose en su fisiopatología<sup>42</sup>:

- Periodontitis necrosante.
- Periodontitis como manifestación directa de enfermedades sistémicas.
- Periodontitis, que se caracteriza aplicando una clasificación mediante estadios y grados. El estadio define que tan grave es la enfermedad y la complejidad con la que se previene el manejo de la enfermedad. El grado describe la velocidad y el riesgo de progresión. También se registran extensión y distribución de la enfermedad en boca<sup>42</sup>.

La principal característica de la periodontitis es la pérdida de soporte de los tejidos periodontales a causa de la inflamación. Así mismo, para diagnosticar un “caso de periodontitis” debe presentar pérdida de inserción clínica interdientaria en dos o más dientes

adyacentes o pérdida de inserción clínica vestibular mayor o igual a 4mm con bolsas mayores de 4mm en dos o más dientes<sup>42</sup>.

La evidencia sugiere que la bacteria *Porphyromona gingivalis* favorece a la periodontitis al funcionar como un patógeno clave. Los factores de virulencia de *P. gingivalis*, incluidos los lipopolisacáridos (LPS), hemaglutininas, gingipaínas y fim-briae, son importantes en la inducción de respuestas inmunitarias inflamatorias y reabsorción del hueso alveolar. Además, se ha sugerido que la inflamación crónica causada por bacterias periodontopáticas influye en enfermedades sistémicas como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias y bebés con bajo peso al nacer. Por lo tanto, la prevención de la inflamación periodontal puede ser útil para la prevención de enfermedades sistémicas asociadas a patógenos <sup>43</sup>.

### **2.3. Probióticos y cavidad oral**

En la cavidad oral se estima una diversa población que incluye entre 700-1000 especies bacterianas distintas diseminadas en dientes, encías, lengua, mejillas, paladar y amígdalas. Entre estas, aproximadamente el 20% son *Streptococcus*, pero también se encuentran presentes virus y hongos. La salud oral no solo se ve afectada por estas especies, sino también por la edad, la salud sistémica, el estado nutricional y el estilo de vida del paciente<sup>9</sup>.

El tiempo de procesamiento de los probióticos en la cavidad oral es más corto que en otras áreas del tracto digestivo. Por lo tanto, es importante que los probióticos orales muestren un buen potencial colonizador, incluida la capacidad de adherirse a las células epiteliales orales<sup>37</sup>.

En la actualidad, existen investigaciones que han demostrado que el equilibrio entre bacterias beneficiosas y patógenas es fundamental para mantener la salud bucal. Por lo tanto, recientemente se ha sugerido la cavidad oral como un objetivo relevante para las aplicaciones probióticas. La caries dental puede verse como un desequilibrio microbiano en el que la

microbiota oral se desplaza hacia el dominio de la comunidad que produce bacterias gram positivas acidogénicas y tolerantes a los ácidos. De manera similar, la acumulación de bacterias dentro de la biopelícula, facilitada por una mala higiene bucal, predispone a cambios alogénicos en la comunidad microbiana, lo que lleva a la aparición de inflamación periodontal<sup>44</sup>.

Se ha demostrado que las bacterias probióticas pertenecientes al género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* son eficaces para prevenir la caries al reducir la cantidad de bacterias cariogénicas en la saliva después de un breve período de consumo del probiótico<sup>44</sup>. Los probióticos también cumplen una función importante en el tratamiento contra la infección por *Cándida*. La *Cándida albicans* es una patología fúngica oportunista que se encuentra como microflora normal en el tracto digestivo humano, así como en la microflora oral. Hatakka *et al.*<sup>39</sup> fueron los primeros en estudiar el efecto de los probióticos en la prevalencia de *Cándida albicans* en la cavidad bucal. El estudio realizado por Hatakka *et al.*<sup>39</sup> mostraron una reducción de *Cándida albicans* después de tomar probióticos (*L. rhamnosus* GG y *Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii* JS) en el queso. Se realizó un estudio de intervención con probióticos en el que se demostró que se produce una reducción significativa del 75% de los recuentos altos de levadura en los ancianos que tomaban probióticos de forma continua durante 16 semanas<sup>39</sup>.

Diversos estudios concuerdan que los probióticos cumplen con los siguientes roles en la cavidad oral:

- Antagonismo con patógenos.
- Agregación con bacterias orales.
- Interacción con el epitelio oral.

En los casos de antagonismo con patógenos y agregación con bacterias orales se espera que a través de estos procesos se realice una modulación de la composición de la biopelícula oral.

Esto da como resultado una reducción en la patogenicidad y el potencial cariogénico de los microorganismos presentes en la biopelícula, así como la reducción de la carga potencial de patógenos en la biopelícula oral. El resultado final favorece el tratamiento de la caries, gingivitis y periodontitis<sup>9</sup>.

Así mismo la plantaricina muestra actividades antimicrobianas al prevenir el crecimiento de *P. gingivalis*. La salivaricina se conoce por suprimir las bacterias orales relacionadas al mal aliento, mientras que la reuterina tiene aplicaciones potenciales para la enfermedad periodontal ya que tiene efectos antibacterianos contra *Tannerella forsythia* ATCC 43037 (uno de los patógenos más comúnmente asociados a la periodontitis). De manera similar, la nicina posee efectos antibacterianos contra múltiples patógenos periodontales<sup>37</sup>.

A los pocos minutos de consumirse, varias cepas de streptococos como *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. oralis*, y *S. mitis* se adhieren rápidamente a la biopelícula de la superficie dental al conectarse con los receptores colonizadores de la película. Sin embargo, en comparación con los streptococos, los lactobacilos generalmente tienen menor capacidad de adherencia cuando se trata de hidroxiapatita cubierta de saliva (ensayo de simulación de dientes humanos)<sup>44</sup>.

En el entorno oral, los lactobacilos y las bifidobacterias compiten con el patógeno *P. gingivalis* por la adhesión a las células epiteliales. Estos probióticos alteran la interacción de las células epiteliales con *P. gingivalis* al modular la capacidad del patógeno para adherirse e invadir estas células<sup>31</sup>.

Los efectos indirectos contra los periodontopatógenos pueden originarse a partir de mecanismos de exclusión competitivos, en los que las bacterias compiten por nutrientes o químicos esenciales y pueden ocupar pasivamente un nicho previamente ocupado por un patógeno o restringir activamente la capacidad de adhesión de patógenos a la superficie<sup>31</sup>.



## **2.4. Probióticos y enfermedad periodontal**

### **2.4.1. Probióticos como tratamiento complementario en enfermedad periodontal**

La enfermedad periodontal es una de las patologías bucodentales más comunes. Hasta ahora, los tratamientos actuales para tratar la enfermedad periodontal ofrecen buenos resultados, pero las bacterias patógenas pueden volver a recolonizar inmediatamente las bolsas periodontales. Entre estos tratamientos están el RAR, que muchas veces se complementa con antibióticos e incentivar al paciente a la mejora de la higiene bucal<sup>21</sup>. A pesar de que estos tratamientos son capaces de controlar la enfermedad periodontal, en los últimos años ha surgido el interés de tratarla incrementando el número de bacterias benéficas por medio de probióticos<sup>16</sup>.

En la actualidad existen diversos estudios clínicos que afirman el beneficio de los probióticos al tratar gingivitis y periodontitis. En estos estudios se toman en cuenta parámetros como profundidad de bolsa periodontal, disminución del nivel de inserción, disminución de inflamación y sangrado entre otros<sup>16,30,32,34,37</sup>. En la gingivitis se ha demostrado que la administración de probióticos disminuye el nivel de placa y mejora la salud gingival, mientras que en la periodontitis según los estudios clínicos realizados en algunos pacientes ha disminuido la profundidad de bolsa periodontal y el nivel de inserción clínica<sup>21</sup>. Además, se ha demostrado que el consumo de probióticos disminuye significativamente la concentración de los principales patógenos periodontales en la saliva, en la placa sub y supra gingival y el consumo de estos no produce efectos secundarios<sup>16, 32,34,37,41</sup>.

Para que un probiótico se utilice por vía oral en condiciones relacionadas con la enfermedad periodontal, primero debe probarse mediante experimentación *in vitro*<sup>37</sup>. Al igual que los probióticos utilizados en el tracto gastrointestinal, los probióticos para aplicaciones de enfermedades periodontales deben demostrar la ausencia de secuencias de genes patógenos y la presencia de actividad antibacteriana contra los periodontopatógenos, la capacidad de

colonización de las células epiteliales orales y la capacidad de modular la respuesta inmune en la presencia de patógenos periodontales<sup>37</sup>.

Muchas cepas de *Lactobacillus* y *Streptococcus* aisladas de cavidades orales sanas muestran actividad antibacteriana contra *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum*. Además, también se demostró que diferentes cepas de *Lactobacillus* pueden inhibir la capacidad de múltiples especies microbianas<sup>37</sup>.

Por ejemplo, *Lactobacillus fermentum* es utilizado contra bacterias aerobias y *Lactobacillus gasei* es utilizado contra anaerobias. Otras cepas de *Lactobacillus*, incluyendo *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus acidophilus* tienen efectos inhibidores sobre el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Los *Streptococcus* inhiben bacterias anaerobias, como *P. gingivalis* y *P. intermedia* mediante la producción de ácido láctico y otros ácidos orgánicos<sup>37</sup>.

Se ha demostrado que el tratamiento con probióticos generalmente previene la pérdida de hueso alveolar<sup>37</sup>. Se realizó un estudio en modelos de animales, en los que la periodontitis se indujo colocando ligaduras alrededor del primer molar. Se observó una reducción de la pérdida de hueso alveolar en los sitios periodontales inducidos por ligaduras que recibieron el tratamiento con probiótico *Bacillus subtilis* en comparación con aquellos sin él. La suplementación con probióticos *L. subtilis* no redujo únicamente la pérdida ósea, sino también la pérdida de inserción y protegió al intestino delgado de los cambios reactivos provocados por la periodontitis inducida por ligamentos<sup>37</sup>.

Messori *et al.*<sup>45</sup> mostraron que los probióticos se utilizan para reducir el índice de inserción clínica y la pérdida de hueso alveolar en ratas con periodontitis experimental, una enfermedad inflamatoria de pérdida ósea que afecta los tejidos de soporte de los dientes. Uno de los mecanismos propuestos para tal fin está asociado a la reducción de patógenos periodontales, como *P. gingivalis*, a través de la producción de agentes bactericidas o por competencia.

También se demostró que el enjuague bucal diario con solución probiótica en niños sanos mostró resultados similares al enjuague bucal con clorhexidina en términos de IP y superiores en términos de índice gingival. Teniendo en cuenta que la clorhexidina es el agente químico antiplaca más eficaz, estos resultados sugieren un valor terapéutico potencial del enjuague bucal con probióticos<sup>46</sup>.

La cavidad oral tiene una amplia biodiversidad de especies microbianas. La estabilidad entre las comunidades microbianas y el equilibrio entre la microbiota y el huésped son importantes para mantener una buena salud periodontal. La microbiota oral residente ofrece resistencia a la colonización que protege al huésped de la invasión microbiana<sup>46</sup>.

Se sabe que en un huésped susceptible la presencia de bacterias patogénicas y ausencia de bacterias benéficas juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad periodontal<sup>46</sup>.

#### **2.4.2. Dosificación y tiempo de uso de probióticos en el tratamiento periodontal**

Las preparaciones comerciales de suplementos probióticos están disponibles en forma de bacterias liofilizadas en polvo, cápsulas o tabletas. Para uso oral, los probióticos se incorporan en chicles, pastillas, solución para hacer gárgaras y pasta de dientes. La dosis de alimentos y suplementos probióticos depende de la cantidad de organismos vivos presentes en el producto. Para una acción probiótica eficaz, se recomiendan 10<sup>7</sup> y 10<sup>11</sup> bacterias viables por día<sup>31</sup>.

El recuento requerido de bacterias viables también varía con el medio de transporte utilizado. El medio lácteo requiere 100 veces menos bacterias viables que en un suplemento liofilizado para lograr un número similar de bacterias vivas en el intestino delgado<sup>31</sup>.

En la actualidad no se sabe con exactitud la dosis ideal de probiótico administrado a pacientes con enfermedad periodontal, ya que hasta ahora los regímenes de dosis documentados se centran en normas de dosis gastrointestinal y pediátrica. A pesar de esto, se conoce que existen cerca de 75 a 100 especies de bacterias y combinaciones de especies diferentes en la cavidad bucal de cada persona. Es decir, “no existe una dosis ideal para todos” por ende se debe evaluar la idea de indicar una mezcla de cepas beneficiosas en vez de una sola cepa como bacterioterapia oral. Hoy en día, a pesar de que existe evidencia científica suficiente es de suma importancia la realización de ensayos clínicos aleatorios para identificar las combinaciones de cepas de probióticas ideales, así como también sus vehículos y dosis para uso específico<sup>47</sup>.

Según un estudio titulado “Revisión sistemática del efecto de los probióticos en la gingivitis experimental en humanos” para que los probióticos sean efectivos en el tratamiento o la prevención de la gingivitis se debe administrar una concentración mínima de  $1 \times 10^8$  UFC (unidades formadoras de colonias)<sup>41</sup>.

## **2.5. Cepas probióticas utilizadas en odontología**

### **2.5.1. *Lactobacillus reuteri***

El *L. reuteri* es una bacteria de ácido láctico grampositiva que se encuentra en humanos, animales y alimentos fermentados. Este probiótico se encuentra con frecuencia en la mucosa intestinal, el tracto urinario, la piel, la leche materna y confiere numerosos beneficios a la salud. Uno de los beneficios que posee es que produce moléculas antimicrobianas, como ácido orgánico, etanol y reuterina<sup>30</sup>.

Este probiótico es capaz de inhibir la colonización de microbios patógenos y remodelar la composición de la microbiota comensal en el huésped. Además, tiene la capacidad de beneficiar el sistema inmune del huésped y algunas cepas pueden reducir la producción de citoquinas proinflamatorias mientras promueven el desarrollo y la función reguladora de las

células T<sup>30</sup>. La reuterina previene la colonización microbiana al interferir con la adhesión del patógeno a la superficie del huésped<sup>30</sup>. La disminución en la abundancia de *L. reuteri* en las últimas décadas se correlaciona con un aumento en la incidencia de enfermedades inflamatorias durante el mismo periodo<sup>30</sup>.

Varios estudios demostraron que *L. reuteri* tiene propiedades inhibidoras hacia *S. mutans*. Estos estudios utilizaron diferentes vehículos como goma de mascar, pastillas, sorbetes y yogur. Se demostró que diferentes vehículos ejercen de manera similar efectos inhibidores sobre los niveles de *S. mutans*<sup>30,39</sup>. Caglar *et al.*<sup>46</sup> probaron una pastilla probiótica en 20 mujeres jóvenes sanas. El grupo A chupó el dispositivo médico que contenía *L. reuteri* ATCC 55730 una vez al día durante 10 días mientras que el grupo control recibió la tableta de placebo. También este vehículo tuvo éxito en reducir el recuento de *S. mutans*. El mismo grupo evaluó el efecto de xilitol y chicles probióticos sobre *Streptococos mutans* salivales y lactobacilos. Ochenta voluntarios (rango de edad: 21-24) fueron divididos en cuatro grupos: grupo A de goma probiótica; grupo B de goma de xilitol; grupo C de goma de probiótico y xilitol y grupo D de goma placebo. Se evaluó que este vehículo también fue eficaz para inhibir los niveles salivales de *S. mutans*, pero la adicción al xilitol no hizo mejorar los resultados<sup>46</sup>.

Nikawa *et al.*<sup>47</sup> evaluaron el efecto inhibidor de *L. reuteri* contra *S. mutans*, con especial atención al efecto de un yogur comercial que contiene *L. reuteri* sobre el transporte oral de *S. mutans*. Los resultados obtenidos mostraron un efecto antibacteriano e inhibidor del producto frente a *S. mutans* in vitro y la reducción del transporte oral de *S. mutans* en cuarenta sujetos sanos y jóvenes. Una ingesta de 14 días de *L. reuteri* condujo a una reducción significativa de la gingivitis y la placa en pacientes con gingivitis de moderada a grave. Este mecanismo de acción de *L. reuteri* podría explicarse a través de tres posibles mecanismos. Ellos son: primero, *L. reuteri* secreta bacteriocinas, reuterina y reuteriicina que inhiben el crecimiento de una amplia variedad de patógenos; en segundo lugar, *L. reuteri* tiene una gran capacidad para adherirse a los tejidos del huésped y, por lo tanto, competir con las bacterias patógenas; y tercero, los efectos antiinflamatorios de *L. reuteri* y

su propiedad de inhibir la secreción de citocinas podrían ser la razón de que esta bacteria tenga efectos beneficiosos en personas con enfermedad periodontal<sup>47</sup>.

### **2.5.2. *Lactobacillus rhamnosus***

El *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), es una bacteria probiótica ampliamente estudiada. Sus beneficios sobre la salud humana están documentados. Se ha demostrado que *Lactobacillus rhamnosus* LGG produce una sustancia con potencial actividad inhibidora contra diferentes especies bacterianas, incluido el *Streptococcus cariogénico*<sup>48</sup>.

El efecto inhibitor de esta bacteria se evaluó utilizando dos vehículos: leche y queso. Ahola *et al.*<sup>48</sup> tenían como objetivo evaluar si el consumo a corto plazo de queso que contiene *L. rhamnosus* (LGG) y *L. rhamnosus* LC 705 reduciría los niveles de *Streptococcus mutans*. 74 sujetos (rango de edad: 18-35) se dividieron en dos grupos: uno recibió el queso probiótico y consumió 5x15g de queso por día, mientras que el otro recibió el placebo. El estudio consistió en tres períodos de tres semanas: Inicio, intervención y postratamiento. Durante el período de intervención, los niveles de *S. mutans* disminuyó en ocho sujetos un (21%) del grupo probiótico y en siete un (19%) del grupo de control<sup>48</sup>. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Nase *et al.*<sup>48</sup> evaluaron el riesgo de caries en la escuela en niños mediante el uso de una leche probiótica. 594 niños (edad rango: uno a seis) consumieron la leche de prueba cinco días a la semana durante siete meses. Al final del estudio, el recuento de *L. rhamnosus* (LGG) fue del 15% en el grupo control y 91% en el grupo de estudio. Los niveles de *S. mutans* disminuyeron en el grupo de prueba y se descubrió que el riesgo de caries en un subgrupo de niños, de edades comprendidas entre los tres y cuatro años, se redujo significativamente.

Stecksèn-Blicks *et al.*<sup>48</sup> evaluaron el efecto de la leche que contiene flúor y *L. rhamnosus* en niños en edad preescolar. Los niños (rango de edad: uno a cinco) se dividieron en dos grupos:

uno recibió 150 ml de leche de prueba y el otro una leche de control durante 21 meses. El resultado mostró una reducción de los niveles de *S. mutans* y la colonización de lactobacilos en el 10-15% del grupo de prueba.

Mendi *et al.*<sup>45</sup> también demostraron que *L. rhamnosus* tiene buena capacidad de adherencia en células madre mesenquimales gingivales, pudiendo protegerlas de la invasión de *P. gingivalis*.

En el año 2018 Alanzi *et al.*<sup>36</sup> demostraron que *L. rhamnosus* y *B. lactis* parecen tener resultados favorables en adolescentes periodontalmente sanos y Toiviainen *et al.*<sup>38</sup> hicieron el mismo descubrimiento pero en adultos, lo que lleva a una reducción significativa de índice periodontal y índice gingival y en los niveles de *A. actinomycetemcomitans* y *F. nucleatum* en saliva y biofilm, en los niveles de *P. gingivalis* en biofilm, y en el recuento total de bacterias salivales. Por otro lado, los resultados del estudio de Toiviainen *et al.*<sup>45</sup> sugieren una escasa retención de bacterias de esta combinación de probióticos en la cavidad bucal.

### **2.5.3. *Lactobacillus casei***

Staab *et al.*<sup>39</sup> observaron una disminución significativa en la actividad elastasa y en la cantidad de MMP-3 (estromelisin-1 o metaloproteinasa de matriz 3) luego del consumo de *L. casei* durante ocho semanas, seguida de interrupción de la higiene bucal por 96 horas, pero sin diferencias clínicas con respecto al índice periodontal y el papilar índice de sangrado<sup>39</sup>.

### **2.5.4. *Lactobacillus salivarius***

La administración oral de *L. salivarius* en adultos sin periodontitis grave no generó diferencias en los signos clínicos de gingivitis; sin embargo, cuando los individuos se agruparon en fumadores y no fumadores, los fumadores que recibieron el probiótico mostraron una mejora significativa en el índice periodontal y la profundidad de sondaje, en

comparación con los fumadores en el grupo de placebo, lo que indica que la terapia probiótica podría resultar beneficiosa en el tratamiento de los signos clínicos de la periodontitis, especialmente en individuos de alto riesgo. También se observó un efecto supresor significativo en la suma numérica de *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *T. denticola* y *T. forsythia* en todos los individuos, independientemente de su estado tabacalero. Este probiótico aumenta significativamente el pH bucal <sup>39</sup>.

### **2.5.5. *Lactobacillus brevis***

Lee *et al.*<sup>39</sup> demostraron que el consumo diario de *L. brevis* puede retrasar el desarrollo de la gingivitis al regular la cascada inflamatoria en adultos con salud gingival, pero a quienes se les indicó que se abstuvieran de la higiene bucal durante dos semanas. En este estudio, si bien el grupo placebo mostró un aumento significativo en profundidad de bolsas, no se observaron diferencias significativas en el grupo probiótico, a pesar de que los dos grupos mostraron un aumento en índice periodontal e índice gingival, sin diferencias entre los grupos. Las mediciones de marcadores inflamatorios en el líquido crevicular gingival también revelaron un aumento en la producción de óxido nítrico en el grupo de placebo.

Otro estudio mostró la eficacia de *L. brevis* en un grupo de pacientes que padecían periodontitis crónica. Se pidió a estos pacientes que padecían periodontitis crónica que chuparan pastillas que contenían *L. brevis* durante un período de cuatro días. Después de cuatro días, se observó una mejora significativa en los parámetros clínicos específicos (IP, IG, sangrado al sondaje) para todos los pacientes con una reducción significativa en los niveles salivales de prostaglandina E2 (PGE2) y metaloproteinasas de matriz (MMP). Los autores enfatizaron que los efectos antiinflamatorios de *L. brevis* podrían deberse a su capacidad para prevenir la producción de óxido nítrico que a su vez previene la liberación de PGE2 y la activación de MMP<sup>39</sup>.

### **2.5.6. *Lactobacillus helveticus***



Otra especie probiótica, *Lactobacillus helveticus*, produce péptidos cortos durante la fermentación de la leche que actúan sobre los osteoblastos y aumentan la actividad de estos en la formación ósea. Estos péptidos bioactivos podrían contribuir a reducir la resorción ósea asociada con la periodontitis<sup>39</sup>.

### **2.5.7. *Bifidobacterium***

*Bifidobacterium* es una de las bacterias más abundantes de los lactantes sanos alimentados con leche materna. Esta bacteria ha demostrado características fisiológicas y genéticas notables junto con la capacidad de adhesión a las células epiteliales y el metabolismo de los glucanos derivados del huésped<sup>48</sup>.

Caglar *et al.*<sup>48</sup> probaron el efecto de un helado con la cepa de *Bifidobacterium lactis Bb-12* en el número de salivares *Streptococcus mutans* y *Lactobacilos*. 24 sujetos sanos (edad media: 20 años) se siguieron durante cuatro períodos: durante los períodos dos y cuatro consumieron 100 ml de helado que contenía *B. lactis* o placebo, una vez al día. Este protocolo redujo los recuentos de *S. mutans* pero no modificaron los lactobacilos<sup>48</sup>.

Cildir *et al.*<sup>48</sup> probaron el efecto inhibitor de *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* DN-173010 contra *S. mutans* en pacientes con aparatos de ortodoncia fijos. El tratamiento de ortodoncia expone a los pacientes al desarrollo de caries debido al cambio del entorno oral que mejora la formación de placa y el crecimiento de *S. mutans*. 24 pacientes (de 12 a 16 años de edad) consumieron 200 g de yogur de frutas que contenía *B. animalis* o placebo una vez al día durante dos semanas. El tratamiento consistió en cuatro períodos: durante los períodos dos y cuatro los sujetos se sometieron a tratamiento activo, mientras que los períodos uno y tres fueron períodos de ejecución y de lavado de uno y seis semanas, respectivamente. Al final del estudio, el grupo de prueba mostró una reducción significativa de los recuentos de *S. mutans* en comparación con los controles, mientras que el nivel de *Bifidobacterium* no se modificó<sup>48</sup>.

También se ha descubierto que una dosis oral de probióticos que contienen *Bifidobacterium* reduce el gen de resistencia a los antibióticos en los microbios que colonizan el intestino. La suplementación con *B. longum subsp. Infantis* EVC001 redujo significativamente los genes de resistencia a los antibióticos entre los bebés amamantados en comparación con los controles sin suplementos. Estos genes se asociaron con la resistencia a una amplia gama de antibióticos, incluidos los betalactámicos, las fluoroquinolonas y los macrólidos<sup>48,49</sup>.

### **2.5.8. *Streptococcus***

En este momento, los ensayos clínicos en el campo periodontal describen principalmente el uso de lactobacilos que contienen probióticos. Los efectos positivos de estos se han demostrado repetidamente. Sin embargo, dado que los estreptococos son mucho más abundantes en la cavidad oral, se ha demostrado que colonizan las bolsas periodontales poco después. Los productos probióticos que contienen estreptococos podrían ser una opción de tratamiento válida<sup>50</sup>.

Laleman *et al.*<sup>50</sup> evaluaron el efecto de un probiótico con *Streptococcus* en la terapia periodontal, el cual fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado que tuvo como objetivo examinar los efectos adicionales en pacientes adultos con periodontitis del uso de un comprimido probiótico para 12 semanas los cuales contenían *Streptococcus oralis* KJ3, *Streptococcus uberis* KJ2 y *Streptococcus rattus* JH145 después del raspado y alisado radicular en comparación con el RAR y un comprimido de placebo. Fueron incluidos 48 pacientes con periodontitis en este ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo. Después del alisado radicular, los pacientes utilizaron un placebo o un comprimido probiótico dos veces al día durante 12 semanas. Se midieron la profundidad de sondaje (variable principal), el sangrado al sondaje y los niveles relativos de fijación al inicio, a las 12 y a las 24 semanas. Al inicio, a las cuatro, ocho, 12 y 24 semanas, se realizaron muestreos microbiológicos y se registraron los IP y gingival. En los resultados obtenidos las variables principales y secundarias mejoraron significativamente ( $p < 0,05$ ) en la evaluación a las 12 y 24 semanas en ambos grupos, sin embargo, no se detectaron diferencias significativas entre

grupos en ningún momento, excepto en el porcentaje de sitios con placa que fueron significativamente más bajos en el grupo probiótico que en el grupo control en la evaluación de 24 semanas. Además, en el punto temporal de 12 semanas, los recuentos salivales de *Prevotella intermedia* fueron significativamente más bajos en el grupo probiótico. En conclusión, no se detectaron diferencias al comparar el uso coadyuvante de un placebo o de los estreptococos investigados que contienen un comprimido probiótico después del raspado y alisado radicular<sup>50</sup>.

En la actualidad, no existe un ensayo clínico controlado aleatorizado que investigue la influencia de los probióticos que contienen *Streptococcus* como tratamiento complementario a la terapia periodontal no quirúrgica de RAR<sup>50</sup>.

## **CAPITULO 3. METODOLOGÍA**

### **3.1. Diseño de estudio**

Este proyecto es de tipo cualitativo de revisión descriptiva o narrativa sobre el uso de probióticos como tratamiento complementario de las enfermedades periodontales. Revisión literaria.

### **3.2. Variables y operacionalización de las variables**

#### **3.2.1. Variables dependientes**

- Reducción de periodontopatógenos.
- Reducción bolsas periodontales.
- Tiempo de uso del probiótico.
- Dosis del probiótico.
- Fases del tratamiento periodontal.
- Enfermedad periodontal.

#### **3.2.2. Variables independientes**

- Cepas probióticas.

### **3.3. Operacionalización de las variables**

Variables	Definición	Indicador	Dimensión
Reducción de periodontopatógenos	Disminución de las bacterias anaerobias fuertemente	Capacidad de los probióticos en reducir la presencia de periodontopatógenos	Reporte de la literatura sobre reducción o no de periodontopatógenos

	asociadas a la enfermedad periodontal.	conocidos como <i>P. gingivalis</i> y <i>A. actinomycetemcomitans</i> .	conocidos como <i>P. gingivalis</i> y <i>A. actinomycetemcomitans</i> , con el uso de probióticos.
Reducción bolsas periodontales	Disminución en milímetros del sondaje periodontal al introducir el instrumento dentro de las bolsas periodontales.	Efecto del uso complementario de probióticos en la reducción de bolsas periodontales.	Reporte de la literatura sobre la reducción de bolsas periodontales o profundidad de sondaje con el uso complementario de probióticos durante el tratamiento periodontal.
Tiempo de uso del probiótico	Periodo en el cual la persona usa el medicamento.	Tiempo de uso que se aconseja para la ingesta de probióticos en el tratamiento de las enfermedades periodontales según los resultados obtenidos en estudios publicados.	Período de tiempo en días, semanas o meses en que se aconseja la ingesta de probióticos según estudios realizados como parte del tratamiento de las enfermedades periodontales.
Dosis del probiótico	Cantidad de una sustancia, especialmente la de un medicamento a la que se expone una persona	Dosis recomendada para el uso de probióticos en el tratamiento de las enfermedades periodontales según los	Número de tabletas por día en que se aconseja indicar los probióticos según la literatura como parte del tratamiento de las

	durante un periodo de tiempo.	resultados obtenidos en estudios publicados.	enfermedades periodontales.
Fases del tratamiento periodontal	Son las distintas etapas en las que se divide el tratamiento periodontal.	Fase del tratamiento periodontal en la que según los estudios reportados se aconseja la indicación de probióticos.	Fase inicial o no quirúrgica, fase quirúrgica, fase de mantenimiento.
Enfermedad periodontal	Patología que afecta a los tejidos de soporte de los dientes.	Puede manifestarse solo con inflamación gingival y sangrado o acompañado de pérdida de inserción clínica y pérdida ósea.	Gingivitis o periodontitis.
Probióticos	Son microorganismos vivos que en cantidades adecuadas atribuyen beneficios a la salud del huésped.	En odontología los probióticos se utilizan como tratamiento complementario a las enfermedades periodontales, y para tratar las caries y la halitosis.	La gran parte de los microorganismos probióticos pertenecen a los géneros <i>Lactobacillus</i> , <i>B.fidobacterium</i> y <i>Streptococcus</i> .

### 3.4. Estrategia de búsqueda

Una búsqueda avanzada de artículos científicos fue realizada el día siete de septiembre del año 2022. En este proceso se utilizaron las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, Ebsco

Host, Lilacs y Science Direct, en donde a través de las fuentes ya mencionadas se realizó una búsqueda avanzada utilizando los términos de Medical Subject Heading (MeSH) y Descriptores de la Salud(DeCS) (ver **Tabla 1**). Se emplearon las palabras claves: “periodontitis”, “periodontite”, “gingivitis”, “gengivite”, “periodontal disease”, “enfermedad periodontal”, “doença periodontal”, “bolsa periodontal”, “periodontal pocket”, “probiotics”, “probioticos”, “lactobacilos”, “*lactobacillus*”, “bifidobacteria”, “*b.fidobacterium*”, “*lactobacillus reuteri*”, “root planing”, “dental scaling”, “raspado dental”, “raspagem dentária”, “periodontal surgery”. La búsqueda se realizó en los idiomas inglés, español y portugués. El gestor de referencias Mendeley fue la herramienta utilizada para estructurar las referencias.

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda en base de datos.

<b>Bases de datos</b>	<b>SCOPUS</b>	<b>LILACS</b>	<b>PUBMED</b>	<b>EBSCO HOST</b>	<b>SCIENCE DIRECT</b>
<b>Inglés</b>	(periodontitis OR gingivitis OR “periodontal disease” OR “periodontal pocket”) AND (probiotics OR lactobacillus OR Bifidobacterium OR “lactobacillus reuteri”) AND (“dental scaling”)	(periodontitis OR R gingivitis OR “periodontal disease” OR “periodontal pocket”) AND (probiotics OR lactobacillus OR 47euteri47cos47ium OR “lactobacillus reuteri”) AND (“dental scaling”)	(periodontitis OR R gingivitis OR “periodontal disease” OR “periodontal pocket”) AND (probiotics OR lactobacillus OR 47euteri47cos47ium OR “lactobacillus reuteri”) AND (“dental scaling”)	(periodontitis OR gingivitis OR “periodontal disease” OR “periodontal pocket”) AND (probiotics OR lactobacillus OR 47euteri47cos47ium OR “lactobacillus reuteri”) AND (“dental scaling”)	(periodontitis OR gingivitis OR “periodontal disease” OR “periodontal pocket”) AND (probiotics OR lactobacillus OR 47euteri47cos47ium OR “lactobacillus reuteri”) AND (“dental scaling”)
		<b>9 RESULTADOS</b>		<b>9 RESULTADOS</b>	<b>53 RESULTADOS</b> <b>FILTROS:</b> <b>MEDICINE AND</b>

	<b>62 RESULTADOS FILTROS: ALL OPEN ACCESS</b>		<b>74 RESULTADOS</b>		<b>DENTISTRY, REVIEW ARTICLES AND RESEARCH ARTICLES, OPEN ACCESS AND OPEN ARCHIVE</b>
<b>Español</b>	(periodontitis OR gingivitis OR "enfermedades periodontales" OR "bolsa periodontal") AND (48euteri48cos OR lactobacillus OR Bifidobacterium OR "lactobacillus reuteri") AND ("raspado dental") <b>0 RESULTADOS</b>	(periodontitis OR gingivitis OR "enfermedades periodontales" OR "bolsa periodontal") AND (48euteri48cos OR lactobacillus OR Bifidobacterium OR "lactobacillus reuteri") AND ("raspado dental") <b>12 RESULTADOS</b>		(periodontitis OR gingivitis OR "enfermedades periodontales" OR "bolsa periodontal") AND (48euteri48cos OR lactobacillus OR Bifidobacterium OR "lactobacillus reuteri") AND ("raspado dental") <b>0 RESULTADOS</b>	(periodontitis OR gingivitis OR "enfermedades periodontales" OR "bolsa periodontal") AND (48euteri48cos OR lactobacillus OR Bifidobacterium OR "lactobacillus reuteri") AND ("raspado dental") <b>4 RESULTADOS</b> <b>FILTROS: REVIEW ARTICLES AND RESEARCH ARTICLES</b>



<b>Portug ués</b>	(periodontite OR gengivite OR “doença periodontais” OR “bolsa periodontal”) AND (49euteri49cos OR lactobacillus OR Bifidobacteriu m OR lactobacillus 49euteri) AND (“raspagem dentária”) <b>0 RESULTAD OS</b>	(periodontite OR gengivite OR “doença periodontais” OR “bolsa periodontal”) AND (49euteri49cos OR lactobacillus OR Bifidobacterium OR lactobacillus 49euteri) AND (“raspagem dentária”) <b>13 RESULTADOS</b>	(periodontite OR gengivite OR “doença periodontais” OR “bolsa periodontal”) AND (49euteri49cos OR lactobacillus OR Bifidobacteriu m OR lactobacillus 49euteri) AND (“raspagem dentária”) <b>0 RESULTADO S</b>	(periodontite OR gengivite OR “doença periodontais” OR “bolsa periodontal”) AND (49euteri49cos OR lactobacillus OR Bifidobacterium OR lactobacillus 49euteri) AND (“raspagem dentária”) <b>0 RESULTADOS</b>	(periodontite OR gengivite OR “doença periodontais” OR “bolsa periodontal”) AND (49euteri49cos OR lactobacillus OR Bifidobacterium OR lactobacillus 49euteri) AND (“raspagem dentária”) <b>0 RESULTADOS</b>
-----------------------	--	---	--	---	---

Fuente: Propia del autor.

### 3.5. Modelo PICOS

Este modelo fue utilizado como herramienta para realizar la estrategia de búsqueda, el mismo fue obtenido por medio de la pregunta de investigación (ver **Tabla 2**).

**Tabla 2.** Modelo PICOS.

	P	I	C	O	S
Español	Adultos	Uso de probióticos	Tratamiento periodontal sin	Resultados del tratamiento	Estudios de casos

		como tratamiento complementario de la EP.	el uso complementario de probióticos.	periodontal con el uso complementario de probióticos.	clínicos, estudios transversales descriptivos, estudios de comparación y estudios de pruebas diagnósticas.
Inglés	Adults	Use of probiotics as complementary treatment of periodontal disease.	Periodontal treatment without the complementary use of probiotics.	Results of periodontal treatment with the complementary use of probiotics.	Clinical case studies, descriptive cross-sectional studies, comparison studies, and diagnostic test studies.
Portugués	Adultos	Uso de probióticos como tratamento complementar da doença periodontal.	Tratamento periodontal sem o uso complementar de probióticos.	Resultados do tratamento periodontal com o uso complementar de probióticos	Estudos de casos clínicos, estudos transversais descritivos, estudos de comparação e estudos de teste de diagnóstico.

### **3.6. Diagrama de flujo PRISMA y criterios de selección**

Este diagrama (**Figura 1**) permite representar todos los artículos encontrados de una forma más estructurada, apoyado en las estrategias de búsqueda utilizadas en las distintas bases de datos, organizando los estudios seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión.

### **3.7. Aspectos éticos implicados en la investigación**

Esta revisión literaria está compuesta de citas indirectas y directas, que conforman el resultado final de este estudio. Al concluir la revisión, fue introducido en el programa de prevención de plagio TURNITIN, el mismo solo permite el 15% de similitud con otros estudios, que puede estar compuesto de citas directas e indirectas. Además, ambas autoras están certificadas por el programa de buenas prácticas clínicas impartido por el NIDA Clinical Trial Network (**Anexo 1**).

### **3.8. Criterios de elegibilidad**

Los artículos científicos seleccionados para luego ser examinados por ambas autoras fueron producto de la búsqueda avanzada que se realizó en las distintas bases de datos previamente mencionadas, dicho esto se tomarán en consideración los siguientes criterios:

#### **3.8.1. Criterios de inclusión**

- Artículos cuyo origen sean fuentes de investigación científica.
- Estudios de casos clínicos, estudios transversales descriptivos, estudios de comparación y estudios de pruebas diagnósticas.
- Artículos que describan y estén relacionados con el uso de probióticos como tratamiento complementario de las enfermedades periodontales.
- Artículos que pertenezcan al alfabeto latino, como son el español, portugués, e inglés.

### **3.8.2. Criterios de exclusión**

- Artículos que estén duplicados en diferentes bases de datos.
- Artículos de opinión.
- Artículos de fuentes no confiables.
- Artículos incompletos.
- Artículos fuera de los idiomas establecidos.
- Artículos de revisión literaria.
- Artículos sistemáticos y metanálisis.

### **3.9. Selección de los estudios**

El método de selección de los artículos constó de cuatro pasos:

1) Identificación y selección: se seleccionó solo los artículos que se relacionaran al tema y que tuviesen similitud en el título y en el resumen. Posterior a esto, se almacenaron en el gestor de referencias Mendeley.

2) Revisión: una vez seleccionados los artículos se compararon individualmente por ambos revisores, con el objetivo de escoger los que cumplieran con el criterio de elegibilidad.

3) Exclusión: todos los documentos fueron descargados, leídos y analizados completamente. Considerando el modelo de PRISMA junto con los criterios de elegibilidad, se implementaron los criterios de exclusión e inclusión.

4) Verificación: las referencias bibliográficas de los artículos escogidos anteriormente fueron analizadas para distinguir cualquier otro estudio que pueda cumplir con los criterios de elegibilidad.

Para finalizar, para la redacción final de monográfico fueron realizados los siguientes procedimientos:

- Se elaboró un esquema en el que se permita la redacción de la revisión o monográfico.
- Se redactó el documento final modalidad monográfico propiamente dicho.

### **3.10. Recolección de información**

Con los artículos ya seleccionados fue detallada la información de cada uno para posterior a esto ser analizados, se tomaron las características del estudio, autor, diseño del estudio, objetivo principal del estudio, cepa probiótica utilizada, diagnóstico periodontal, parámetros clínicos, reducción de periodontopatógenos, dosis y tiempo de uso, fase del tratamiento periodontal y edad promedio.

## CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS

### 4.1. Resultados

La selección de los resultados se presenta en el diagrama de flujo PRISMA (**Figura 1**). Fueron identificados un total de 215 artículos en las siguientes bases de datos: Scopus (n=62), Lilacs (n =13), Pubmed (n =74), Ebsco Host (n =9) y Science Direct (n =57). Luego de evaluar el título y el resumen, se eliminaron un total de 189 por no coincidir con el tema. Posterior a esto se seleccionaron 26 artículos, de los cuales, tres fueron excluidos y uno no tenía texto completo disponible.

En los 22 artículos estudiados, hubo una población total de 834 sujetos; Sufaru *et al.*<sup>51</sup> (n= 40), Tapashetti *et al.*<sup>52</sup> (n=20), Bilouro *et al.*<sup>53</sup>(n=30), El-Bagoory *et al.*<sup>54</sup> (n=12), Jebin *et al.*<sup>55</sup> (n= 30), Nedzi-Góra *et al.*<sup>56</sup> (n= 51), Invernici *et al.*<sup>57</sup>(n= 30), Sinulingga *et al.*<sup>58</sup> (n= 16), Alshareef *et al.*<sup>59</sup> (n= 25), Laleman *et al.*<sup>60</sup> (n= 39), Invernici *et al.*<sup>61</sup> (n= 41), Laleman *et al.*<sup>50</sup> (n= 48), Teughels *et al.*<sup>62</sup> (n=30), Vivekananda *et al.*<sup>63</sup> (n= 30), Morales *et al.*<sup>64</sup> (n= 28), Pudgar *et al.*<sup>65</sup> (n=40), Pelekos *et al.*<sup>66</sup> (n= 59), Dhaliwal *et al.*<sup>67</sup> (n=30), Ince *et al.*<sup>68</sup> (n= 30), Minic *et al.*<sup>69</sup> (n=80), Tekce *et al.*<sup>70</sup> (n= 40) y Morales *et al.*<sup>71</sup> (n=28) siendo el estudio de Minic *et al.*<sup>69</sup> de mayor número de muestras. Los estudios incluidos evaluaron la ingesta de probióticos como adyuvante a la terapia periodontal en pacientes con periodontitis, los cuales fueron administraron tanto antes, durante como después de iniciado el tratamiento convencional de RAR en la fase I de la terapia periodontal.

La administración del probiótico fue muy variable entre los estudios; Sufaru *et al.*<sup>51</sup> administró el probiótico en la misma sesión del raspado y alisado y se repitió a los siete, 14, 21 y 28 días. Tapashetti *et al.*<sup>52</sup> lo indicó dos veces al día, antes, durante y después del RAR. Bilouro *et al.*<sup>53</sup> y Jebin *et al.*<sup>55</sup> por su parte administraron el probiótico una vez al día por 15 días durante el tratamiento y por un mes después del raspado y alisado. El-Bagoory *et al.*<sup>54</sup> administraron el probiótico de manera localizada a las bolsas periodontales después del raspado y alisado radicular. Nedzi-Góra *et al.*<sup>56</sup> lo indicaron por 30 días antes del tratamiento. En los estudios de Invernici *et al.*<sup>57</sup> y Alshareef *et al.*<sup>59</sup> la indicación del probiótico fue dos

veces al día después del raspado y alisado radicular. Sinulingga *et al.*<sup>58</sup> indicaron a los pacientes que tomaran las pastillas todos los días por 14 días después del raspado y alisado radicular. Por su parte, Laleman *et al.*<sup>60</sup> administraron el probiótico de forma localizada con una jeringa en las bolsas periodontales y también se les indicó que tomaran pastillas de manera oral dos veces al día por 12 semanas. Invernici *et al.*<sup>61</sup> administraron el probiótico dos veces al día por 30 días después del raspado y alisado radicular. Laleman *et al.*<sup>50</sup> administraron el probiótico dos veces al día por tres meses después del raspado y alisado. Teughels *et al.*<sup>62</sup> indicaron a los pacientes que tomaran las pastillas dos veces al día por 12 semanas después del raspado y alisado radicular. Vivekananda *et al.*<sup>63</sup> administraron el probiótico dos veces al día después del raspado y alisado radicular. Morales *et al.*<sup>62</sup> indicaron a los pacientes que tomaran el probiótico todos los días por tres meses, no se especificó en qué fase del tratamiento periodontal. Pudgar *et al.*<sup>65</sup> aplicaron un gel inyectado de manera localizada en las bolsas periodontales además también se les indicaron pastillas y se les instruyó que las tomaran una vez al día por tres meses después del raspado y alisado. Pelekos *et al.*<sup>66</sup> indicaron a los pacientes ingerir las pastillas dos veces al día por 28 días después del raspado y alisado. Dhaliwal *et al.*<sup>67</sup> indicaron a los pacientes que tomaran las pastillas dos veces al día por 21 días después del raspado y alisado radicular. Ince *et al.*<sup>68</sup> administraron el probiótico dos veces al día por tres semanas al inicio del tratamiento. Minic *et al.*<sup>69</sup> aplicaron el probiótico de forma localizada en tres dientes utilizando una cureta, esta aplicación se realizó todos los días por un periodo de cinco días después del raspado y alisado. Tekce *et al.*<sup>70</sup> administraron las pastillas probióticas dos veces al día por tres semanas al inicio del tratamiento periodontal. Por último, Morales *et al.*<sup>71</sup> administró el probiótico todos los días por tres meses, después de la última sesión del RAR. En todos los estudios evaluados se mostraron resultados beneficiosos tras la administración con probióticos, comparando los resultados obtenidos de la reducción de periodontopatógenos y parámetros clínicos como sangrado al sondaje, profundidad de sondaje y pérdida de inserción, evaluados en los grupos de prueba y control.

Las cepas probióticas utilizadas en los estudios evaluados fueron *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, *B.fidobacterium longum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *B.fidobacterium*

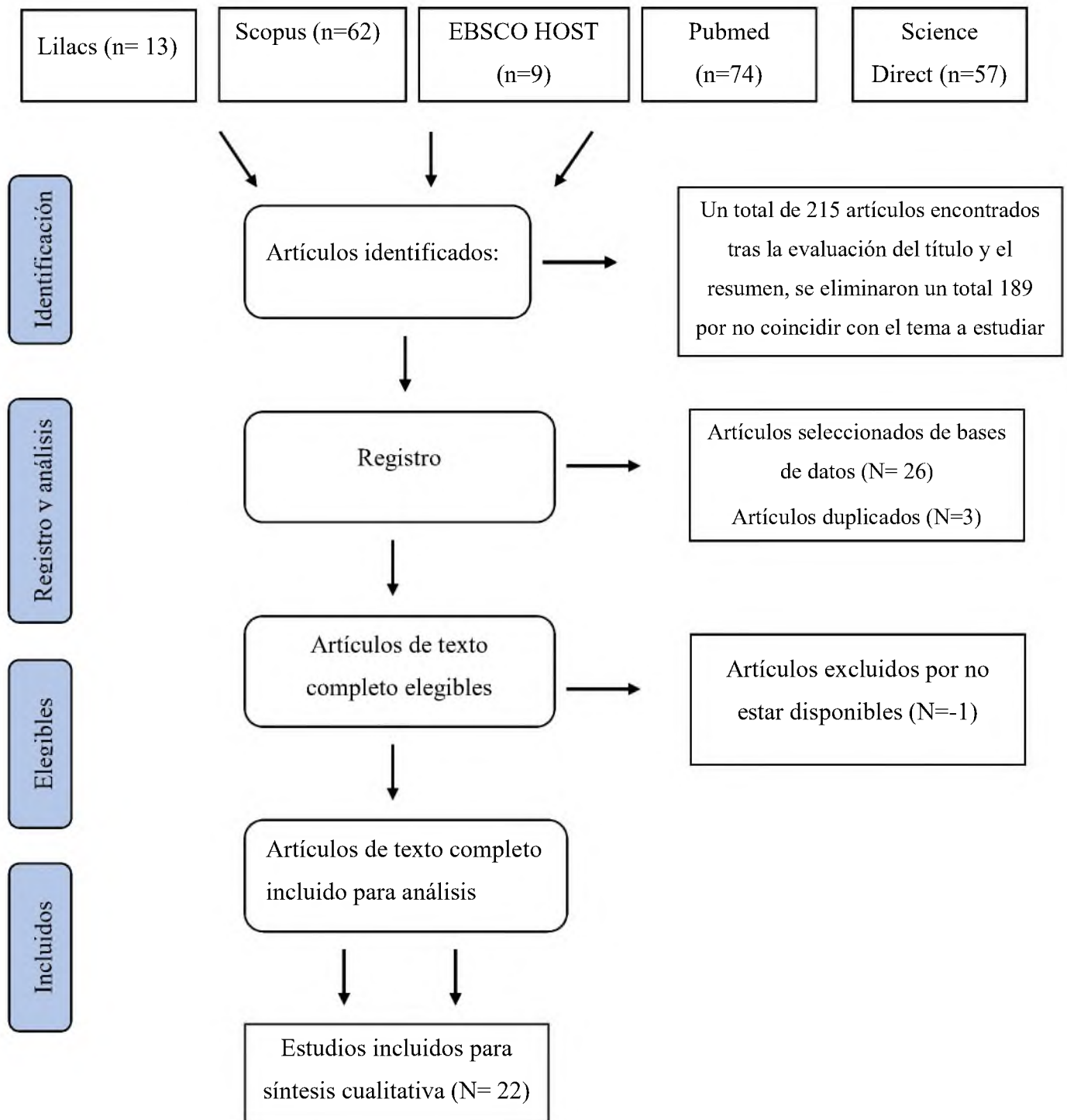
*animalis subsp lactis*, *Streptococcus oralis* KJ13, *Streptococcus uberis* KJ12 y *Streptococcus rattus* JH145, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum*, *Bacillus mesentericus* y *Lactobacillus sporogenes*. La mayoría de los estudios evaluaron IP, sangrado al sondaje, profundidad de bolsa periodontal, y nivel de inserción clínica como parámetros clínicos periodontales. Sólo 11 estudios evaluaron la reducción de periodontopatógenos luego de la administración de probióticos.

Sufaru *et al.*<sup>51</sup> observaron una reducción de  $6,04 \pm 0,42$  mm a  $5,13 \pm 0,54$  mm en la profundidad de sondaje, de  $4,96 \pm 0,63$  mm a  $3,97 \pm 0,65$  mm en el nivel de inserción clínica y de  $80,90 \pm 6,35$  a  $14,92 \pm$  en el sangrado al sondaje, este estudio no evaluó reducción de periodontopatógenos. Tapashetti *et al.*<sup>52</sup> evaluaron solamente la reducción de periodontopatógenos, y los mismos tuvieron una disminución significativa, los niveles de *P. gingivalis* al inicio fueron de  $7,27 \times 10^8 \pm 9,19 \times 10^3$  y al día 14 de  $4,10 \times 10^3 \pm 1,15 \times 10^2$ , los niveles de *T. denticola* fueron de  $1,15 \times 10^8 \pm 3,04 \times 10^3$  al inicio y de  $2,87 \times 10^3 \pm 1,81 \times 10^2$  al día 14, y los niveles de *T. forsythia* al inicio fueron de  $3,59 \times 10^9 \pm 5,77 \times 10^4$  y al día 14 de  $1,28 \times 10^3 \pm 1,23 \times 10^2$ . Bilouro *et al.*<sup>53</sup> no evaluó reducción de periodontopatógenos, en los parámetros clínicos evaluados se observó una reducción significativa en la profundidad de bolsa y en los niveles de inserción clínica a los 30 días ( $p < 0,05$ ). El-Bagoory *et al.*<sup>54</sup> observaron una reducción significativa en los niveles de *P. gingivalis* a los tres meses en comparación con el inicio ( $p < 0,05$ ), sin embargo, a los seis meses hubo un aumento significativo de la carga de *P. gingivalis* ( $P < 0,05$ ). Por otro lado, el grupo de prueba demostró una reducción significativa de *P. gingivalis* tanto a los tres como a los seis meses ( $P < 0,05$ ) comparado con los resultados del inicio en cuestión de parámetros clínicos, el grupo de prueba mostró un descenso significativo en los niveles de índice de placa y sangrado de las bolsas a los tres y a los seis meses comparado con los niveles iniciales ( $P < 0,05$ ). Jebin *et al.*<sup>55</sup> observaron una reducción significativa de los niveles de *P. gingivalis* desde el inicio del tratamiento hasta los tres meses en ambos grupos, en cuestión de parámetros clínicos después del tratamiento los parámetros clínicos del grupo de prueba fueron reducidos significativamente en todos los tiempos evaluados en comparación con el grupo control. Nedzi-Góra *et al.*<sup>56</sup> observaron que el IP en el grupo de estudio disminuyó de 55,38% a 51,61% mientras que en el grupo control disminuyó de 56,81% a 52,92%, en el



grupo de prueba las colonias de bacterias cultivadas de placa supragingival fue de  $5,52 \times 10^7$  antes del estudio y de  $8,77 \times 10^7$  después de 30 días. Invernici *et al.*<sup>57</sup> en cuestión de parámetros clínicos demostraron que el grupo de prueba mostró menor nivel de índice de sangrado a los 90 días y menor nivel de índice de placa a los 30 días comparado con el grupo control. Sinulingga *et al.*<sup>58</sup> no evaluaron reducción de periodontopatógenos, sin embargo, en cuestión de parámetros clínicos el nivel de la inserción clínica disminuyó en ambos grupos. Alshareef *et al.*<sup>59</sup> no evaluaron reducción de periodontopatógenos, pero si se observaron cambios en los valores de profundidad de bolsa,  $p = 0,000$ ; y nivel de inserción clínica,  $p = 0,000$ . Por su parte, Laleman *et al.*<sup>60</sup> sugieren que no encontraron ningún impacto microbiológico producido por los cuatro microorganismos estudiados (*P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, y *A. actynomicetemcomitans*), según ellos estadísticamente no hubo diferencias significativas en el grupo de estudio (en el cual realizaron el procedimiento a boca dividida) en los lugares donde se aplicaron las gotas control en comparación donde se aplicaron las gotas probióticas. Tanto en el grupo control como en el grupo de estudio los valores de profundidad de bolsa, nivel de inserción clínica e índice de sangrado de toda la boca disminuyeron significativamente. Invernici *et al.*<sup>61</sup> mostraron un mayor conteo de *Actinomyces naeslundii* y *Streptococcus mitis* y una reducción pronunciada en el conteo de *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum vincentii*, *Campylobacter showae*, y *Eubacterium nodatum* en comparación con el grupo control ( $p < 0,05$ ) en bolsas periodontales profundas. En cuestiones de parámetros clínicos, el grupo de prueba presentó mayor nivel de inserción clínica y menor profundidad de bolsa periodontal que el grupo control a los 90 días ( $p < 0,05$ ). Laleman *et al.*<sup>59</sup> comprobaron que los valores de *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* y *T. forsitia* disminuyeron más en el grupo prueba que en el grupo control ( $p = 0,06$ ), además, se observó una disminución significativa de la profundidad de bolsa periodontal en ambos grupos en la semana 12 y 24 al compararlos con los valores iniciales. Teughels *et al.*<sup>62</sup> observaron reducciones significativas de *P. gingivalis* en la placa sub y supragingival y en muestras de saliva ( $p < 0,05$ ), además, se observó una reducción significativa en toda la boca en ambos grupos en términos de profundidad de bolsa periodontal ( $p < 0,05$ ). Vivekananda *et al.*<sup>63</sup> no evaluaron reducción de periodontopatógenos, sin embargo, en ambos grupos el índice gingival e índice de sangrado gingival se redujeron significativamente en los periodos de tratamiento ( $p < 0,001$ ). Morales *et al.*<sup>62</sup> no evaluaron

reducción de periodontopatógenos, sin embargo, se pudo observar en el grupo de prueba la disminución de la profundidad de sondaje a los tres meses (-0,5 vs -0,4,  $p > 0,005$ ) y a los seis meses (-0,6 vs -0,4mm,  $p > 0,005$ ) después del tratamiento con probióticos. Pudgar *et al.*<sup>65</sup> observaron disminución en el número de colonias de *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus* y *Capnocytophaga ochracea*, además, a los tres meses del tratamiento el índice de sangrado disminuyó a un 25% del valor inicial que era 63% en ambos grupos. Pelekos *et al.*<sup>66</sup> no evaluaron la reducción de periodontopatógenos, pero se observaron cambios significativos en ambos grupos, nivel de inserción clínica (ambos,  $p < ,001$ ), profundidad de bolsa periodontal (ambos,  $p < ,001$ ), y sangrado al sondaje (ambos,  $p < ,001$ ). Dhaliwal *et al.*<sup>67</sup> observaron diferencias significativas a los tres meses en el conteo de *P.gingivalis*, además, se observaron reducciones significativas en la profundidad de bolsa periodontal, y ganancia de nivel de inserción clínica. Ince *et al.*<sup>68</sup> no evaluaron reducción de periodontopatógenos, sin embargo, durante el estudio una reducción significativa de profundidad de bolsa fue observada en ambos grupos ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,005$ ). Minic *et al.*<sup>69</sup> no evaluaron reducción de periodontopatógenos, se observó luego de siete días una disminución en el sangrado al sondaje en ambos grupos ( $p < ,05$ ) también se observó reducción de bolsa periodontal luego de 30 de la administración del probiótico de 1,42-1,81mm en comparación con el grupo control cuya disminución de profundidad de bolsa fue de 0,38-1,22 mm. Tekce *et al.*<sup>70</sup> no evaluaron reducción de periodontopatógenos, luego del tratamiento los valores de IP, sangrado gingival e IG disminuyeron significativamente en el grupo de prueba ( $p < 0,005$ ), también se observó una disminución significativa de profundidad de bolsa periodontal en ambos grupos ( $p < 0,005$ ) en el grupo control y ( $p < 0,005$ ) en el grupo de prueba. Por último, Morales *et al.*<sup>71</sup> no evaluaron reducción de periodontopatógenos. Entre ambos grupos no se encontraron diferencias significativas al inicio del estudio ( $p > 0,05$ ). Las diferencias intergrupales estadísticamente significativas fueron observadas en la cantidad de reducción de la pérdida de inserción clínica e IP de boca completa ( $p < 0,05$ ). Hubo una reducción significativa de profundidad de bolsa periodontal en el grupo de prueba ( $p < 0,05$ ).



**Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de literatura y criterios de selección.**

### 4.1.1. Resultados de artículos incluidos en la revisión

Referencias	Probiótico	Enfermedad periodontal	Reducción de periodontopatógenos	Profundidad de sondaje, pérdida de inserción y sangrado.	Dosis / tiempo	Fases del tratamiento
Vivekananda <i>et al.</i> <sup>63</sup> , 2010.	<i>Lactobacillus reuteri</i> .	Periodontitis.	N/A.	En ambos grupos el índice de placa, índice gingival e índice de sangrado gingival se redujeron significativamente en los periodos de tratamiento ( $p < 0,001$ ). El valor más bajo de índice de placa fue obtenido con la combinación del probiótico junto con el raspado y alisado. Para los parámetros de índice gingival e índice de sangrado gingival la mejor reducción fue obtenida de igual manera en el grupo tratado con raspado y alisado y probiótico, el índice gingival fue de $1,85 \pm 0,22$ a $1,01 \pm 0,10$ mientras que el índice de sangrado gingival fue de $81,6 \pm 18,4$ a $11,1 \pm 4,6\%$ durante todo el periodo. La reducción máxima de profundidad de bolsa periodontal se dio en el grupo de prueba (raspado y alisado más probiótico). Los valores fueron de $5,08 \pm 0,75$ a $3,78 \pm 0,61$ mm.	Se les instruyó a los pacientes que chuparan la pastilla probiótica dos veces al día, en la mañana y en la noche después del cepillado.	Después del raspado y alisado radicular (fase I).
Teughels <i>et al.</i> <sup>62</sup> , 2013.	<i>Lactobacillus reuteri</i> .	Periodontitis.	Se observaron reducciones significativas de <i>P. gingivalis</i> en la placa sub y supragingival y en muestras de saliva ( $p < 0,05$ ). <i>P. intermedia</i> mostró una mayor reducción y menor cantidad en las muestras de placa supragingival a la semana 12 en el grupo de prueba ( $p = 0,074$ y $0,085$ ) en comparación con el grupo control.	Se observó una reducción significativa en toda la boca en ambos grupos en términos de profundidad de bolsa periodontal ( $p < 0,05$ ). El grupo de prueba obtuvo menores valores de profundidad de bolsa al final del estudio en comparación con el grupo control ( $p = 0,097$ ). Las bolsas moderadas mejoraron en el grupo de prueba a la semana 12 en comparación con el grupo control ( $p = 0,05$ ). No se observaron diferencias significativas intergrupales en términos de nivel de inserción y sangrado al sondaje ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, la ganancia de nivel de inserción fue más pronunciada en el grupo de prueba ( $p = 0,074$ ).	Se les indicó a los pacientes que tomaran la pastilla probiótica dos veces al día por 12 semanas.	Después del raspado y alisado radicular (fase I).
Tekce <i>et al.</i> <sup>70</sup> , 2015.	<i>Lactobacillus reuteri</i> .	Periodontitis.	N/A.	Los valores clínicos iniciales fueron similares para ambos grupos ( $p > 0,05$ ). Luego del tratamiento los valores de índice de placa, sangrado gingival e índice gingival disminuyeron significativamente en el grupo de prueba ( $p < 0,005$ ). Una disminución significativa de profundidad de bolsa periodontal fue observada en ambos grupos ( $p < 0,005$ ) en el grupo control y ( $p < 0,005$ ) en el grupo de prueba.	Se administraron las pastillas probióticas dos veces al día por tres semanas (en la mañana y en la noche después del cepillado).	Al inicio de la terapia inicial (fase I).
Ince <i>et al.</i> <sup>68</sup> , 2015.	<i>Lactobacillus reuteri</i> .	Periodontitis.	N/A.	Los parámetros clínicos y biomecánicos fueron similares en ambos grupos ( $p > 0,05$ ). Los valores iniciales de índice de placa sangrado e índice gingival se redujeron significativamente al día 21 y se mantuvieron relativamente bajos durante todo el estudio en ambos grupos. Durante el estudio una reducción significativa de profundidad de bolsa fue observada en ambos grupos ( $p < 0,05$ , $p < 0,005$ ).	Las pastillas probióticas fueron administradas dos veces al día por tres semanas (en la mañana y en la noche después del cepillado).	Al inicio de la terapia inicial (fase I).
Laleman <i>et al.</i> <sup>50</sup> , 2015.	<i>Streptococcus oralis</i> KJ13, <i>Streptococcus uberis</i>	Periodontitis.	Se tomaron muestras microbiológicas de la placa supragingival, lengua y saliva. Se mostraron diferencias	Se observó una disminución significativa de la profundidad de bolsa periodontal en ambos grupos en la semana 12 y 24 al compararlos con los valores iniciales. Se observó una disminución significativa en los niveles de inserción clínica y	Se les indicó a los participantes del grupo de prueba que disolvieran una tableta probiótica en la lengua dos veces al día por tres meses. Se	Después del raspado y alisado radicular (fase I).

	KJ12 y <i>Streptococcus rattus</i> JH145.		intragrupales significativas para <i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> y <i>T. forsitia</i> al comparar los valores de las semanas cuatro, ocho, 12, y 24 con los valores iniciales. Con relación a <i>F. nucleatum</i> en la placa supragingival los valores disminuyeron más en el grupo prueba que en el grupo control (p = 0,06).	sangrado gingival de ambos grupos al comparar los valores a la semana 12 y 24 con los valores iniciales (p< 0,05). El índice gingival y el índice de placa disminuyeron significativamente en el grupo de prueba en comparación con los valores iniciales (p< 0,05).	les pidió que las consumieran en la mañana y en la tarde después del cepillado.	
Morales et al. <sup>64</sup> , 2016.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> SPI.	Periodontitis.	N/A.	No hubo diferencias significativas en los parámetros iniciales en ambos grupos (p > 0,05). Las diferencias intergrupales estadísticamente significativas fueron observadas en la cantidad de reducción de nivel de inserción clínica e índice de placa de boca completa (p < 0,05). Hubo un reducción significativa de profundidad de bolsa periodontal en el grupo de prueba (p < 0,05) y reducción de sangrado al sondaje en el grupo de control (p < 0,05). Sin embargo, las comparaciones múltiples de medidas intergrupales mostraron que no hubo diferencias.	Se instruyó a los pacientes que consumieran una bolsita que contenía el probiótico diluida en 150 mL de agua todos los días por tres meses.	Después de la última sesión de raspado y alisado radicular (fase I).
Morales et al. <sup>71</sup> , 2016.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> .	Periodontitis.	N/A.	En el grupo de prueba la disminución de la profundidad de sondaje fue mayor a los tres meses post tratamiento (-0,5 vs -0,4, p>0,005) y a los seis meses (-0,6 vs -0,4mm, p>0,005). Resultados similares se observaron con el índice de sangrado e índice de placa (p>0,005)	Se les indicó a los pacientes consumir todos los días por tres meses un polvo de disolución probiótica.	No se especificó.
Dhaliwal et al. <sup>67</sup> , 2017.	<i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Bacillus mesentericus</i> y <i>Lactobacillus sporogenes</i> .	Periodontitis.	Se observaron diferencias significativas a los tres meses en el conteo de <i>P. gingivalis</i> . En el grupo de estudio el conteo de <i>P. gingivalis</i> desde el inicio hasta un mes, 45 días y tres meses fue de (p = 0,005, 0,007, 0,005) comparado con el grupo control. Una diferencia significativa fue observada a los tres meses al comparar ambos grupos (p = 0,028). El conteo medio de <i>A. actinomycetemcomitans</i> en el grupo de prueba al inicio fue de $5,82 \times (2 \times 10^3) \pm 10,60$ CFU/mL e incremento no significativamente a $7,15 \times (2 \times 10^3) \pm 24,90$ CFU/mL y $13,46 \times (2 \times 10^3) \pm 48,54$ CFU/mL al mes y a los 45 días para luego presentarse casi no detectable a los tres meses.	En el grupo de prueba se observó una diferencia significativa en el primer mes, a los 45 días y a los tres meses desde el inicio, y entre un mes y 45 días (p = 0,007). En el grupo control no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el índice de placa al mes, a los 45 días y a los tres meses (p = 0,873, 0,150, y 0,183) respectivamente. En el índice gingival del grupo de prueba hubo una reducción desde el inicio y en el intervalo de un mes, 45 días y tres meses los valores fueron $0,40 \pm 0,63$ , $0,48 \pm 0,69$ and $0,41 \pm 0,65$ respectivamente. La reducción en la profundidad de bolsa periodontal desde el inicio hasta los intervalos ya mencionados fue significativa para el grupo de prueba (p = 0,020, 0,001 y 0,005 para un mes, 45 días y tres meses respectivamente).	Se les administró la pastilla probiótica dos veces al día por 21 días.	Después del raspado y alisado radicular (fase I).
Invernici et al. <sup>61</sup> , 2018.	<i>B.fidobacterium animalis</i>	Periodontitis.	El grupo de prueba mostro un mayor conteo de <i>Actinomyces naeslundii</i> y <i>Streptococcus mitis</i> y una	En bolsas moderadas y profundas, el grupo de prueba presentó mayor nivel de inserción clínica y menor profundidad de bolsa periodontal que el grupo control a los 90 días (p<0,05).	Inmediatamente después del raspado y alisado se les indicó a los pacientes tomar las pastillas probióticas dos veces al día (en	Después del raspado y alisado radicular (fase I).

	<i>subsp. lactis</i>		reducción pronunciada en el conteo de <i>P. gingivalis</i> , <i>Treponema denticola</i> , <i>Fusobacterium nucleatum vincentii</i> , <i>Campylobacter showae</i> , y <i>Eubacterium nodatum</i> en comparación con el grupo control ( $p < 0,05$ ) en bolsas periodontales profundas.		la mañana y en la noche) por 30 días.	
Pelekos <i>et al.</i> <sup>66</sup> , 2019.	<i>Lactobacillus reuteri</i> .	Periodontitis.	N/A.	Se observaron cambios significativos en ambos grupos, nivel de inserción clínica (ambos, $p < ,001$ ), profundidad de bolsa periodontal (ambos, $p < ,001$ ), sangrado al sondaje (ambos, $p < ,001$ ), placa visible (ambos, $p < ,001$ ).	Se les indicó que ingirieran las pastillas dos veces al día, una en la mañana antes del cepillado y otra en la noche antes del cepillado de igual manera, por 28 días.	Después del raspado y alisado radicular (fase I).
Laleman <i>et al.</i> <sup>60</sup> , 2019.	<i>Lactobacillus reuteri</i> .	Periodontitis.	El estudio no demostró ningún impacto microbiológico producido por los cuatro microorganismos estudiados ( <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>F. nucleatum</i> , y <i>A. actinomycetemcomitans</i> ) .	En ambos grupos, los valores de profundidad de bolsa, nivel de inserción clínica, índice de placa e índice de sangrado de toda la boca disminuyeron significativamente luego de ingerir las pastillas probióticas por 12 semanas. Entre las diferencias intergrupales al final del estudio, la media de profundidad de sondaje disminuyó significativamente en el grupo de estudio, comparado con el grupo control ( $p = ,034$ ). Estas diferencias fueron incluso más pronunciadas al observar solamente las bolsas moderadas ( $p = ,015$ ) y profundas ( $p = ,025$ )	Luego del raspado y alisado se aplicaron gotas probióticas con una jeringa y una aguja de punta roma en las bolsas periodontales. En el grupo control se aplicaron gotas de control en toda la boca. Mientras que en el grupo de estudio se realizó el procedimiento a boca dividida, en una mitad de la boca se aplicaron las gotas control y en la otra mitad las gotas probióticas (un mínimo de $2 \times 10^8$ unidades formadoras de colonias de <i>Lactobacillus reuteri</i> Prodentis / 5 gotas). A los pacientes se les advirtió no comer, beber ni enjuagarse la boca durante 30 minutos después de la aplicación. También se les suministró pastillas probióticas las cuales se le dieron a los pacientes para ser consumidas en casa. Se les indicó que la disolvieran en la lengua dos veces al día, preferiblemente después del cepillado, por 12 semanas. Los pacientes del grupo de estudio recibieron pastillas que contenían <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 y <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 5289. Los pacientes del grupo control recibieron pastillas sin bacterias.	Después del raspado y alisado radicular (fase I).
Invernici <i>et al.</i> <sup>57</sup> , 2020.	<i>Bifidobacterium animalis subsp lactis</i> .	Periodontitis.	Hubo una adhesión media más baja de <i>P. gingivalis</i> combinado con <i>B. lactis</i> HN019 en comparación con la adhesión media de <i>P. gingivalis</i> solo ( $p < 0,05$ ). Del mismo modo, la adhesión de <i>B. lactis</i> HN019 estuvo influenciada por la	El grupo de prueba mostró menor nivel de índice de sangrado a los 90 días y menor nivel de índice de placa a los 30 días comparado con el grupo control.	Se indicó que ingirieran una pastilla dos veces al día (por la mañana y antes de dormirse) por 30 días.	Después del raspado y alisado radicular (fase I).

			presencia de <i>P. gingivalis</i> .			
Nedzi-Gora et al. <sup>56</sup> , 2020.	<i>Lactobacillus salivarius</i> .	Periodontitis.	En el grupo de prueba las colonias de bacterias cultivadas de placa supragingival fueron de $5,52 \times 10^7$ antes del estudio y de $8,77 \times 10^7$ después del estudio.	El IP en el grupo de estudio disminuyó de 55,38% a 51,61% mientras que en el grupo control disminuyó de 56,81% a 52,92%, las diferencias entre ambos grupos no fueron significativa. Similar a esto, el índice de sangrado disminuyó en ambos grupos, en el grupo de estudio de 20,39% a 18,11% mientras que en el grupo control disminuyó de 20,3% a 17,84%. La profundidad de bolsa periodontal máxima en el grupo de estudio disminuyó de 4,88 a 4,58 mientras que en el grupo control de 4,96 a 4,84. La profundidad de bolsa media en el grupo de estudio también disminuyó de 2,50 a 2,42. Este parámetro también disminuyó en el grupo placebo de 4,96 a 4,84.	Se indicó que utilizaran el producto por 30 días, al menos 30 minutos después del cepillado nocturno. También se les indicó que luego de ingerir el producto lo mantuvieran en boca por 30 segundos, esparciéndolo por toda la superficie oral. Se les recomendó no tomar agua hasta después de los 30 minutos de ingerir el producto y no comer ni beber ninguna otra bebida hasta el día siguiente.	Antes del tratamiento (fase I).
Simulingga et al. <sup>58</sup> , 2020.	<i>Lactobacillus reuteri</i> .	Periodontitis.	N/A.	El NIC disminuyó en ambos grupos y fue significativamente distinto.	Se indicó a los pacientes que tomaran las pastillas todos los días por 14 días.	Después del raspado y alisado radicular (fase I).
Alshareef et al. <sup>59</sup> , 2020.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> .	Periodontitis.	N/A.	El análisis estadístico demostró disminución en los valores de los parámetros periodontales después del tratamiento periodontal no quirúrgico con o sin pastillas probióticas. Estos valores fueron para el grupo control, índice de placa, $p = 0,003$ ; índice de sangrado, $p = 0,000$ ; profundidad de bolsa, $p = 0,001$ ; y nivel de inserción clínica, $p = 0,000$ . Mientras que para el grupo de prueba los valores fueron de, índice de placa, $p = 0,000$ ; índice de sangrado, $p = 0,000$ ; profundidad de bolsa, $p = 0,000$ ; y nivel de inserción clínica, $p = 0,000$ . Después de 30 días no hubo diferencias significativas entre ambos grupos índice de placa, $p = 0,787$ ; profundidad de bolsa, $p = 0,331$ ; y nivel de inserción clínica, $p = 0,999$ excepto por una disminución significativa en el índice de sangrado en el grupo prueba comparado con el control luego de los 30 días $p = 0,05$ .	Las pastillas fueron administradas a los participantes dos veces al día después del raspado y alisado.	Después del raspado y alisado radicular (fase I).
Pudgar et al. <sup>65</sup> , 2021.	<i>Lactobacillus brevis</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> .	Periodontitis.	El número de colonias de <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Campylobacter rectus</i> y <i>Capnocytophaga ochracea</i> fue contado luego de siete días; el número de colonias de <i>Porphyromonas gingivalis</i> y <i>Tannerella forsythia</i> fue contado luego de 14 días. Adicionalmente, las muestras diluidas fueron posicionadas en medio Dentaid-1 por tres días periodo de incubación en aire con 5% CO <sub>2</sub> a 37 °C. Esto permitió la identificación y determinación numérica de colonias de <i>A. actinomycetemcomitans</i> luego de tres y cinco días. La comparación intergrupala de tres meses	A los tres meses del tratamiento el índice de sangrado disminuyó a un 25% del valor inicial que era 63% en ambos grupos. Todos los parámetros periodontales, excepto la recesión en el grupo control, mejoraron en ambos grupos a los tres meses de tratamiento.	Al final de la última sesión se preparó un gel con una mezcla de agua y probiótico y fue inyectado en todas las bolsas periodontales mayores a cuatro mm. Se aspiró 1,5 ml de agua fueron aspirados con una jeringa con el ingrediente activo y mezclándolo hasta que se vuelva homogéneo. Luego de 15 minutos se aplicó en cada bolsa. Cada sujeto recibió tres cajas que contenían 30 pastillas probióticas/placebo y se les instruyó que tomaran una por día por tres meses consecutivos.	Después del raspado y alisado radicular (fase I).

			no reveló ninguna diferencia significativa en la frecuencia de detección, recuentos totales o proporciones de las especies observadas. Ninguno de los microorganismos analizados mostró sobrecrecimiento para indicar super-infección después de los tres meses.			
Minic <i>et al.</i> , 2021	<i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Bacillus mesentericus</i> y <i>Lactobacillus sporogenes</i>	Periodontitis.	N/A.	Luego de siete días de completada la terapia inicial, hubo una disminución significativa en los valores de sangrado al sondaje en ambos grupos ( $p < .05$ ). Luego de 30 días se observaron cambios clínicos significativos en ambos grupos. Siete días después de completar la terapia en ambos grupos hubo una disminución significativa en los parámetros de índice de placa y sangrado al sondaje ( $p < .001$ ) en contraste con los valores de profundidad de bolsa periodontal ( $p < .05$ ). Luego de 30 días la profundidad de bolsa periodontal en el grupo de prueba fue reducida por 1.42–1.81 mm comparado con el grupo control cuya disminución de profundidad de bolsa fue de 0.38–1.22 mm.	Se realizó una aplicación localizada del probiótico, seleccionándose solamente tres dientes. Se disolvió la capsula probiótica con 1 mL de solución salina y se aplicó localmente con una cureta. Esta aplicación se realizó todos los días por un periodo de cinco días.	Después del raspado y alisado radicular (fase I).
El-Bagoory <i>et al.</i> <sup>54</sup> , 2021.	<i>Lactobacillus reuteri</i> .	Periodontitis.	En el grupo control no se observó reducción significativa de la carga de <i>P. gingivalis</i> a los tres meses en comparación con el inicio ( $p > 0,05$ ), sin embargo, a los seis meses hubo un aumento significativo de la carga de <i>P. gingivalis</i> ( $P < 0,05$ ). Por otro lado, en el grupo de prueba se redujeron los niveles de <i>P. gingivalis</i> tanto a los tres como a los seis meses ( $P < 0,05$ ) comparado con los resultados del inicio.	El grupo de prueba mostró un descenso significativo en los niveles de índice de placa y sangrado de las bolsas a los tres y a los seis meses comparado con los niveles iniciales ( $P < 0,05$ ). En el grupo control se redujeron significativamente los niveles de índice de placa a los tres y seis meses en comparación con los resultados iniciales ( $P < 0,05$ ). Sin embargo, no se mostró diferencias en los valores de sangrado bolsa periodontal a los tres y seis meses en comparación con los valores iniciales ( $P > 0,05$ ).	En el grupo de prueba se realizó el raspado y alisado radicular para luego administrarle de manera subgingival un ml de suspensión probiótica utilizando una jeringa roma que consistía en <i>L. reuteri</i> DSM 17938 [ $1 \times 10^8$ CFU]).	Después del raspado y alisado radicular (fase I).
Jebin <i>et al.</i> <sup>55</sup> , 2021.	<i>Lactobacillus reuteri</i> .	Periodontitis.	El tratamiento demostró una reducción significativa de los niveles de <i>P. gingivalis</i> desde el inicio del tratamiento hasta los tres meses en ambos grupos ( $p < 0,05$ ). La comparación inter-grupal demuestra que el grupo de prueba obtuvo mejores resultados en todos los tiempos comparado con el grupo control.	En ambos grupos, los cambios en el índice de placa, índice gingival, profundidad de bolsa periodontal y nivel de inserción clínica fueron significativos ( $P < 0,05$ ). Después del tratamiento los parámetros clínicos del grupo de prueba fueron reducidos significativamente en todos los tiempos evaluados en comparación con el grupo control.	Se indicó que consumieran las tabletas probióticas una vez al día (en la tarde) luego de cepillarse durante un mes desde que se realizó el primer raspado y alisado radicular.	Después del raspado y alisado radicular (fase I).
Sufaru <i>et al.</i> <sup>51</sup> , 2022.	<i>Lactobacillus reuteri</i> .	Periodontitis.	N/A.	Se observó una reducción de $6,04 \pm 0,42$ mm a $5,13 \pm 0,54$ mm en la profundidad de sondaje, de $4,96 \pm 0,63$ mm a $3,97 \pm 0,65$ mm en el NIC y de $80,90 \pm 6,35$ a $14,92 \pm 6,17$ en el sangrado al sondaje ( $p < 0,001$ ).	Aplicación local de <i>L. reuteri</i> en las bolsas periodontales durante el raspado y alisado radicular en dos cuadrantes de 0,2 mL de solución que contenía 108 UFC de <i>L. reuteri</i> y fue repetida a los siete, 14, 21 y 28 días respectivamente.	Durante el raspado y alisado radicular (fase I).



Tapashetti et al. <sup>52</sup> , 2022.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> .	Periodontitis.	Los niveles de <i>P. gingivalis</i> al inicio fueron de $7,27 \times 10^8 \pm 9,19 \times 10^3$ y al día 14 de $4,10 \times 10^3 \pm 1,15 \times 10^2$ , los niveles de <i>T. denticola</i> fueron de $1,15 \times 10^8 \pm 3,04 \times 10^3$ al inicio y de $2,87 \times 10^3 \pm 1,81 \times 10^2$ al día 14, y los niveles de <i>T. forsythia</i> al inicio fueron de $3,59 \times 10^9 \pm 5,77 \times 10^4$ y al día 14 de $1,28 \times 10^3 \pm 1,23 \times 10^2$ .	N/A.	Se disolvió un sobre de DAROLAC en polvo en 20 mL de agua destilada y se utilizó como enjuague bucal dos veces al día, es decir 10 mL por la mañana luego de 30 min del cepillado y 10 mL por la noche antes de dormir por 14 días.	Antes, durante y después del raspado y alisado radicular (fase I).
Bilouro et al. <sup>53</sup> , 2022.	<i>Lactobacillus casei</i> .	Periodontitis.	N/A.	Se redujo significativamente la profundidad de bolsa y los niveles de inserción clínica a los 30 días ( $p < 0,05$ ). Este valor se mantuvo a lo largo de los días en los que se dio seguimiento ( $p < 0,05$ )	Los pacientes recibieron 1500 mL de leche probiótica en botellas plásticas. Se les indicó que se las tomaran una vez al día, en la mañana junto con el desayuno por 15 días. Luego de esto, se les indicó que se enjuagaran la boca solo con agua, y 30 minutos después realizaran la rutina de higiene oral normal.	Durante el tratamiento (fase I).

## 4.2. Resumen descriptivo de las características de artículos incluidos en la revisión

**Tabla 3.** Resumen descriptivo de las características de artículos incluidos en la revisión.

Características del Estudio			Población				Intervención	Resultados	
Autor, Año y País	Diseño de Estudio	Objetivo Principal del estudio	Diagnóstico periodontal	Sujetos de estudio	Edad promedio	Grupo control		Resultados post-tratamiento	Conclusión principal
Sufaru 2022 Suiza.	Prospectivo intervencionista, a boca dividida.	Evaluar los efectos clínicos del probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 con aplicación	Periodontitis	40, 19 pacientes masculinos y 21 pacientes femeninas.	De 48 a 66 años.	Estudio a boca dividida.	Bacteria probiótica <i>Lactobacillus reuteri</i> .	No hubo diferencias significativas en los sitios estudiados al inicio del estudio con respecto a profundidad de	La administración localizada de <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 como complemento

		local en bolsas periodontales en pacientes con periodontitis severa.						sondaje, nivel de inserción clínica, y sangrado al sondaje. En el grupo control, los sitios que solo se realizó raspado y alisado se observó una reducción significativa de los tres parámetros examinados luego de tres meses. También se observaron diferencias significativas en el grupo que siguió la terapia complementaria con <i>L. reuteri</i> luego de tres meses. Las reducciones de los tres parámetros fueron más significativas en los sujetos que también siguieron terapia local con <i>L. reuteri</i> en bolsas periodontales.	a la terapia periodontal convencional no quirúrgica demostró mejoras significativas en el nivel de inserción periodontal y una reducción del sangrado gingival en pacientes con periodontitis etapa tres y cuatro.
Tapashetti 2022 India.	Caso – control.	Evaluar los niveles de <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Treponema denticola</i> y <i>Tannerella forsythia</i> , siendo estos conocidos como los patógenos más importantes e indicadores principales de infección en la enfermedad periodontal crónica, después del tratamiento con enjuague	Periodontitis.	20, cinco pacientes masculinos y 15 pacientes femeninas.	De 18 a 55 años.	10.	Bacterias probióticas, <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , y <i>Saccharomyces boulardii</i> .	En el día 14, todos los parámetros clínicos se redujeron significativamente e en el grupo de estudio con índice gingival ( $p = 0,003$ ) índice de placa ( $p = 0,001$ ). En el grupo de estudio, hubo una reducción significativa de células bacterianas con <i>T. denticola</i> ( $p = 0,041$ ) y <i>T. forsythia</i> ( $p = 0,037$ )	En pacientes con periodontitis crónica, el uso de enjuague bucal con probióticos reduce significativamente los niveles de los principales periodontopatógenos asociados a la infección en la enfermedad periodontal, además aumenta significativamente ciertos

		bucal probiótico.							parámetros clínicos.
Bilouro 2022 Brasil.	Caso – control.	Evaluar el efecto de las bebidas lácteas probióticas asociadas con la terapia periodontal no quirúrgica en el tratamiento de la periodontitis.	Periodontitis.	24, 14 pacientes femeninas y 10 pacientes masculinos.	De 40 a 60 años.	12.	Bebida láctea probiótica ( <i>Lactobacillus casei</i> ).	Se observó una disminución significativa en la profundidad de bolsa periodontal y en el nivel de inserción clínica a los 30 días. Esta reducción se mantuvo durante todo el seguimiento (a los 90 y luego a los 180 días). También se observó a los 30 días una reducción en el índice de placa y el sangrado gingival. Sin embargo, no se verificó la reducción del índice de placa en los demás periodos de seguimiento por lo que hubo un retorno a los valores iniciales luego de interrumpir el uso de probióticos.	Las bebidas lácteas que contienen el probiótico <i>Lactobacillus casei</i> pueden utilizarse como adyuvante a la terapia convencional en el tratamiento de la periodontitis, ayudando a mejorar el índice de placa y la inflamación.
El-Bagoory 2021 India.	Caso - control.	Evaluar el beneficio de la suspensión probiótica de <i>Lactobacillus reuteri</i> como complemento al raspado y alisado radicular en pacientes con periodontitis crónica, en parámetros clínicos y microbiológicos.	Periodontitis.	12, tres pacientes masculinos y nueve pacientes femeninas.	De 35 a 55 años.	Seis.	Suspensión probiótica ( <i>Lactobacillus reuteri</i> ).	Se observó una variación notable entre los dos grupos en todos los parámetros evaluados en los periodos de seguimiento de tres y seis meses, excepto el índice de placa a los seis meses en el que no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.	Los resultados demostraron el beneficio antimicrobiano del probiótico <i>L. reuteri</i> como una terapia adyuvante prometedora para mejorar los parámetros periodontales.

Jebin 2021 India.	Caso – control.	Evaluar los efectos de pastillas probióticas masticables que contenían <i>Lactobacillus reuteri</i> UBLRu-87 junto con la terapia inicial periodontal en los parámetros clínicos y microbiota oral de pacientes con periodontitis crónica.	Periodontitis.	30, 24 pacientes masculinos y seis pacientes femeninas.	De 20 a 60 años.	15.	Pastillas probióticas masticables ( <i>Lactobacillus reuteri</i> ).	En ambos grupos los cambios en índice de placa, índice gingival, profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica fueron significativos al mes y a los tres meses. Después del tratamiento los parámetros clínicos se redujeron significativamente en el grupo de prueba en todos los tiempos, comparado con el grupo control. Ambos grupos demostraron una disminución estadísticamente significativa en el número de sitios de profundidad de sondaje más profundos (cinco-siete mm). El tratamiento condujo a una reducción significativa en los niveles de <i>P. gingivalis</i> desde el inicio hasta los tres meses en ambos grupos.	Este estudio demostró que el consumo de <i>L. reuteri</i> junto con el raspado y alisado radicular facilitó una mejora en los parámetros clínicos en comparación con el raspado y alisado radicular solamente a los tres meses del periodo de tratamiento. Los parámetros microbiológicos también mostraron una mejora significativa con una reducción en los niveles de <i>P. gingivalis</i> y el aumento en los niveles de <i>L. reuteri</i> al mes y luego a los tres meses de evaluación en comparación al inicio del estudio.
-------------------------	-----------------	--	----------------	---	------------------	-----	---	--	--

Nedzi-Góra 2020 Polonia.	Caso – control.	Estimar los parámetros clínicos y microbiológicos antes y después de 30 días del uso de un suplemento dietético que contiene <i>Lactobacillus salivarius</i> SGL03 o placebo en pacientes con periodontitis estadio I y II.	Periodontitis.	51, 16 pacientes masculinos y 35 pacientes femeninas.	De 18 a 55 años.	26.	Suplemento dietético en forma de suspensión oral ( <i>Lactobacillus salivarius</i> SGL03).	No se observó diferencias significativas en los valores de índice de placa entre ambos grupos. Los valores de sangrado al sondaje disminuyeron en ambos grupos. En el grupo de estudio se observó una reducción significativa en los valores de reducción de bolsa periodontal. No hubo diferencias significativas en el conteo de bacterias de ambos grupos.	El uso en pacientes de la suspensión oral que contiene el probiótico <i>L. salivarius</i> SGL03 en la fase de mantenimiento del tratamiento de la periodontitis pudo contribuir a la reducción de las bolsas periodontales, sin embargo, no se observó ningún otro cambio en los parámetros evaluados o en el número de bacterias de la placa supragingival.
Invernici 2020 Brasil.	Caso – control.	Evaluar los efectos del probiótico <i>B. fidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> HN019 en los parámetros clínicos periodontales (IP y sangrado gingival).	Periodontitis.	30, 13 pacientes masculinos y 17 pacientes femeninas.	Mayores de 30 años.	15.	Pastillas probióticas ( <i>B. fidobacterium lactis</i> HN019)	El grupo de prueba presentó menor índice de sangrado gingival a los 90 días en comparación con el grupo control. Además se redujeron los niveles de <i>P. gingivalis</i> y se demostró que es un potencial antimicrobiano ante los periodontopatógenos. La curación post operatoria transcurrió sin incidentes en todos los casos. No se observaron efectos adversos de la terapia con probióticos.	Las propiedades del probiótico <i>B. lactis</i> HN019 lo convierten en un probiótico con gran potencial para ser utilizado en la terapia periodontal no quirúrgica en pacientes con periodontitis.

Sinulingga 2020 Indonesias.	Observacional, caso – control.	Evaluar los efectos del <i>Lactobacillus reuteri</i> en el NIC e Interleukina – 4 (IL-4) en pacientes con periodontitis luego del raspado y alisado radicular.	Periodontitis.	16 pacientes.	De 20 a 56 años.	Ocho.	Pastillas probióticas ( <i>Lactobacillus reuteri</i> ).	Los niveles de IL – 4 descendieron en el grupo al que no se le suministró al probiótico y ascendieron en el grupo al que se le suministró el probiótico, sin embargo, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos. Por otro lado, la pérdida de inserción clínica descendió en ambos grupos.	La combinación de raspado y alisado radicular junto con el consumo de pastillas probióticas que contenían <i>L. reuteri</i> en pacientes con periodontitis resultaron en un descenso en los niveles de pérdida de inserción clínica y un aumento en los niveles de IL – 4 en comparación con el raspado y alisado solamente sin el consumo de probióticos.
Alshareef 2020 Arabia.	Caso – control.	Evaluar los efectos de los probióticos utilizados como tratamiento complementario al raspado y alisado radicular en los parámetros periodontales y en los niveles de metaloproteína-8 (MMP-8) en el fluido crevicular gingival en pacientes con periodontitis crónica.	Periodontitis.	25 pacientes.	De 25 a 58 años.	10.	Pastillas probióticas ( <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>B. bifidobacterium b. fidum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> ).	No hubo incremento significativo en los parámetros periodontales luego del tratamiento con raspado y alisado radicular con y sin pastillas probióticas en ambos grupos. Hubo un descenso significativo en el índice de sangrado en el grupo que se trató con raspado y alisado más probiótico luego de 30 días en comparación con el grupo al que solo se le realizó el raspado y alisado. Además, hubo un descenso significativo en	Los probióticos pueden tener un efecto beneficioso en los parámetros clínicos e inmunológicos en el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica.

								los niveles de MMP-8 luego de 30 días en los pacientes a los que solo se les realizó el raspado y alisado radicular.	
Laleman 2019 Bélgica.	Caso – control.	Evaluar el efecto adjunto del probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i> en la instrumentación de bolsas residuales.	Periodontitis.	39, 27 pacientes masculinos y 12 pacientes femeninas.	De 34 a 83 años.	19.	Gotas probióticas ( <i>Lactobacillus reuteri</i> ).	No se observaron efectos luego de la aplicación de las gotas probióticas. Sin embargo, luego de 24 semanas los niveles de profundidad de sondaje fueron significativamente más bajos en el grupo que consumió pastillas probióticas	El consumo adjunto de las pastillas que contienen <i>L.reuteri</i> luego de la instrumentación mejoró la reducción de bolsas periodontales sin crear un impacto en la colonización de periodontopatógenos de las mismas.
Invernici 2018 Brasil	Caso – control.	Evaluar el efecto de pastillas probióticas que contenían <i>B.fidobacterium animalis subsp. lactis</i> HN019 como adyuvante al raspado y alisado radicular, en pacientes con periodontitis crónica generalizada.	Periodontitis.	41 pacientes.	-	21	Pastillas probióticas ( <i>B.fidobacterium subsp. lactis</i> HN019).	El grupo de prueba presentó un descenso en la profundidad de bolsa periodontal y una ganancia de inserción clínica significativamente mayor que el grupo control a los 90 días. El grupo de prueba también demostró menor nivel de patógenos periodontales, así como también menor nivel de citoquinas proinflamatorias en comparación con el grupo control. Solo el grupo control demostró un incremento en el número de <i>B.lactis</i> HN019	El uso de <i>B.lactis</i> HN019 adjunto al raspado y alisado radicular promueve beneficios clínicos, microbiológicos e inmunológicos adicionales en el tratamiento de la periodontitis crónica.

								en las copias de ADN de placa subgingival a los 90 y 30 días.	
Laleman 2015 Turquia.	Caso – control.	Evaluar el efecto adjunto de tabletas probióticas que contienen <i>Streptococcus oralis</i> KJ13, <i>Streptococcus uberis</i> KJ12 y <i>Streptococcus rattus</i> JH145 luego del raspado y alisado radicular.	Periodontitis.	48, 26 pacientes masculinos y 22 pacientes femeninas.	De 37 a 58 años.	24.	Tabletas probióticas ( <i>Streptococcus oralis</i> KJ13, <i>Streptococcus uberis</i> KJ12 y <i>Streptococcus rattus</i> JH145)	Las medidas de evaluación mejoraron en la semana 12 y 24 en ambos grupos. Sin embargo, no se notaron diferencias significativas en ambos grupos, excepto por el por ciento de sitios de placa que fueron significativamente más bajos en el grupo de probióticos que en el grupo control en la semana 24 de evaluación. Además, en la semana 12 los recuentos salivales de <i>Prevotella intermedia</i> fueron significativamente menor en el grupo probiótico.	Sin embargo, el índice gingival y el índice de placa disminuyeron significativamente en el grupo de prueba en comparación con los valores iniciales ( $p < 0,05$ ).
Teughels 2013 Bélgica.	Caso – control.	Evaluar el efecto de pastillas probióticas que contenían <i>Lactobacillus reuteri</i> adjunto al raspado y alisado radicular.	Periodontitis.	30, 15 pacientes masculinos y 15 pacientes femeninas.	-	15.	Pastillas probióticas ( <i>Lactobacillus reuteri</i> )	A la doceava semana todos los parámetros clínicos en ambos grupos se redujeron significativamente. Se redujo significativamente la profundidad de bolsa y el nivel de inserción en bolsas profundas y medias. Además, se observó mayor reducción de <i>Porphyromonas gingivalis</i> en el grupo de raspado y alisado junto con probiótico.	El consumo de pastillas probióticas que contienen <i>L. reuteri</i> puede ser beneficiosa para tratar la periodontitis crónica en pacientes adjunto al raspado y alisado radicular.



Vivekananda 2010 India.	Estudio a boca dividida.	Evaluar los efectos de <i>Lactobacillus reuteri</i> (prodentis) solo y en combinación con el raspado y alisado radicular.	Periodontitis.	30, 19 pacientes masculinos y 11 pacientes femeninas.	De 30 a 50 años.	Estudio a boca dividida.	<i>Lactobacillus reuteri</i> .	Al día 42 los niveles de placa, índice gingival y sangrado gingival disminuyeron significativamente. Para los parámetros de profundidad de bolsa y nivel de inserción los mejores resultados fueron obtenidos en el grupo que se trató con el raspado y alisado más el probióticos.	Se confirmaron los efectos antiinflamatorios, antimicrobianos e inhibidores de placa del <i>Lactobacillus reuteri</i> .
Morales 2016 Chile.	Caso – control.	Evaluar el efecto clínico del consumo de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1 en un polvo de disolución oral, adicional a la terapia periodontal no quirúrgica.	Periodontitis.	28, 14 pacientes masculinos y 14 pacientes femeninas.	-	14.	Polvo de disolución oral ( <i>Lactobacillus rhamnosus</i> )	Ambos grupos mejoraron sus parámetros clínicos en todos los tiempos evaluados. Además, el grupo experimental redujo significativamente el porcentaje de sitios, dientes y número de participantes con profundidad de sondaje mayor a cinco mm entre el periodo de inicio y los seis meses post operatorios.	La administración de <i>L. rhamnosus</i> SP1 asociado a la terapia periodontal genera similares mejorías en los parámetros clínicos comparado con solo usar terapia periodontal en el tratamiento de la periodontitis crónica en adultos.

Pudgar 2020 Eslovenia.	Caso – control.	Determinar si los pacientes con periodontitis se benefician del tratamiento con <i>Lactobacillus brevis</i> y <i>Lactobacillus plantarum</i> aplicados en las bolsas periodontales en forma de gel y luego tomadas como pastillas, adjunto al raspado y alisado radicular.	Periodontitis.	40, 18 pacientes masculinos y 22 pacientes femeninas.	De 25 a 80 años.	20.	Gel y pastillas probióticas ( <i>Lactobacillus brevis</i> y <i>Lactobacillus plantarum</i> )	El número de sitios afectados a los tres meses fue igual tanto en el grupo de prueba como en el grupo control. Ambos grupos presentaron mejoras sustanciales pero equivalentes en los parámetros periodontales.	Los pacientes con periodontitis se benefician del uso adjunto de los probióticos <i>L. brevis</i> y <i>L. plantarum</i> en términos de reducción de sangrado gingival.
Pelekos 2019 China.	Caso – control.	Evaluar la efectividad del probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i> adjunto al tratamiento periodontal no quirúrgico.	Periodontitis.	59 pacientes.	-	31.	Pastillas probióticas ( <i>Lactobacillus reuteri</i> )	Entre ambos grupos hubo diferencias intragrupalas significativas en los valores primarios. En el nivel de inserción clínica en ambos grupos $p < ,001$ y en la profundidad al sondaje en ambos grupos $p < ,001$ mientras que en los valores secundarios el sangrado al sondaje en ambos grupos tuvo una disminución de $p < ,001$ la placa supra gingival de $p < ,001$ .	El uso adjunto de los probióticos a la terapia periodontal no quirúrgica no demostró efectividad clínica adicional en comparación a la terapia periodontal sin el uso de probióticos en el tratamiento de la periodontitis.

Dhaliwal 2017 India	Caso – control.	Evaluar el efecto adjunto de los probióticos al raspado y alisado radicular en el mantenimiento de la periodontitis.	Periodontitis.	30 pacientes.	De 20 a 55 años.	15.	Pastillas probióticas Bifilac ( <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Bacillus mesentericus</i> y <i>Lactobacillus sporogenes</i> )	Se observaron reducciones significativas en el índice de placa, índice gingival y profundidad de bolsa y una ganancia significativa en el nivel de inserción en ambos grupos. El análisis microbiológico mostró una reducción significativa de <i>P. gingivalis</i> en todos los lugares re-evaluados en el grupo de estudio comparado con el grupo control.	Los probióticos pueden ser considerados como seguros y efectivos cuando son administrados adjuntos al raspado y alisado radicular en el tratamiento de la periodontitis crónica.
Ince 2015 Turquía.	Caso – control.	Evaluar el efecto adjunto de las pastillas probióticas que contienen <i>Lactobacillus reuteri</i> en el tratamiento inicial de la periodontitis crónica con respecto parámetros clínicos y bioquímicos.	Periodontitis.	30, 17 pacientes masculinos y 13 pacientes femeninas.	De 35 a 50 años.	15.	Pastillas probióticas ( <i>Lactobacillus reuteri</i> )	Las comparaciones intergrupales de índice de placa, profundidad de bolsa, sangrado al sondaje, e índice gingival resultaron significantes a favor del grupo de prueba en todos los tiempos evaluados. Los niveles de metaloproteinasa (MMP-8) en el líquido crevicular gingival disminuyeron y los niveles aumentados de inhibidor de metaloproteinasa (TIMP1) fueron significativos en el día 180. Los valores medios de nivel de inserción fueron significativamente más altos en el grupo de prueba comparado con el grupo control	Las pastillas que contienen <i>L. reuteri</i> pueden ser un complemento útil en bolsas moderadamente profundas de pacientes con periodontitis crónica. Los niveles bajos de MMP-8 y altos de TIMP1 pueden indicar el papel de las pastillas en la reducción de marcadores asociados a la inflamación hasta el día 180.

								en los días 90, 180 y 360.	
Minic 2021 Serbia.	Caso – control.	Investigar el uso de probióticos administrados localmente adjunto al raspado y alisado radicular en el tratamiento de la periodontitis.	Periodontitis.	80 pacientes.	De 35 a 55 años.	40.	Pastillas Bifilac probióticas ( <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Bacillus mesentericus</i> y <i>Lactobacillus sporogenes</i> )	Luego de siete días de la aplicación de la terapia probiótica en ambos grupos hubo una disminución significativa en los valores de sangrado al sondaje en ambos grupos, mientras que los valores de los demás parámetros no demostraron diferencias significativas. Luego de un mes de terapia ambos grupos demostraron diferencias significativas en los valores de todos los parámetros clínicos.	Durante el tratamiento periodontal, la aplicación tópica de probióticos en combinación con el raspado y alisado aumenta la efectividad de la terapia convencional no quirúrgica en el tratamiento de la periodontitis.
Tekce 2015 Turquía	Caso – control.	Evaluar los efectos de <i>Lactobacillus reuteri</i> como tratamiento adyuvante a la terapia inicial periodontal en pacientes con periodontitis crónica y determinar los niveles de <i>L. reuteri</i> que colonizan las bolsas de los pacientes una vez tratados.	Periodontitis.	40, 18 pacientes masculinos y 22 pacientes femeninas.	De 35 a 50 años.	20.	Pastillas probióticas ( <i>Lactobacillus reuteri</i> ).	Luego del tratamiento, los valores de índice de placa, índice gingival, sangrado al sondaje, fueron significativamente más bajas en el grupo prueba que en el grupo control a todos los tiempos de estudio. Observaciones similares fueron vistas en el conteo de células a excepción del día 360.	Las pastillas que contienen <i>L. reuteri</i> pueden ser beneficiosas como agente adyuvante a la recolonización de bacterias en las bolsas periodontales y a mejorar los parámetros clínicos de la periodontitis crónica.

Morales 2016 Chile.	Caso – control.	Evaluar el uso de las bolsitas probióticas de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1 adjunto a la terapia periodontal no quirúrgica.	Periodontitis.	28, 14 pacientes masculinos y 14 pacientes femeninas.	Mínimo 35 años.	14	Bolsitas probióticas ( <i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1)	Ambos grupos mostraron mejoras en todos los parámetros clínicos en todos los tiempos evaluados. El grupo de prueba mostró mayor reducción de profundidad de bolsa que el grupo control. Asimismo, en las citas iniciales y luego de un año de seguimiento el grupo de prueba mostro una reducción significativa en el número de participantes con bolsas periodontales mayores de seis mm, indicando la necesidad de cirugía en comparación con el grupo control.	Se comprobó que la administración oral de <i>L. rhamnosus</i> SP1 resultó similar a la cuestión de mejora de parámetros clínicos comparado solo con el raspado y alisado.
---------------------------	-----------------	--	----------------	---	-----------------	----	--	---	---

## 5. Conclusiones

Al revisar las investigaciones, quedan demostrados los beneficios de la administración probiótica vía oral y localizada en pacientes con periodontitis y gingivitis. Los estudios demostraron que las diversas cepas probióticas son capaces de disminuir y/o mejorar significativamente parámetros clínicos, tales como sangrado al sondaje, profundidad de bolsa periodontal, y nivel de inserción clínica. Además, la administración de probióticos vía oral y localizada es capaz de reducir la carga de patógenos periodontales que juegan un papel importante en la enfermedad periodontal, entre los cuales podemos mencionar *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum vincentii*, *Campylobacter showae*, y *Eubacterium nodatum*.

En todos los estudios evaluados los probióticos fueron suministrados en la fase I de la terapia periodontal, las cepas estudiadas fueron *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis*, *Streptococcus oralis* KJ13, *Streptococcus uberis* KJ12 y *Streptococcus rattus* JH145, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum*, *Bacillus mesentericus* y *Lactobacillus sporogenes*. La dosis y tiempo de uso aun es un tema por evaluar. La mayoría de los autores indicaron el probiótico dos veces al día, sin embargo, el tiempo de uso fue muy variable; algunos lo indicaron durante tres meses, otros por dos semanas ó 30 días, a pesar de esto, todos obtuvieron resultados satisfactorios. Así mismo, la mayoría de los estudios concuerdan en que la ingesta del probiótico se realice después de la rutina de higiene oral.

A pesar de que existe evidencia científica que demuestra los beneficios de los probióticos para tratar la enfermedad periodontal, también se encontraron estudios no concluyentes, no encontrando diferencias significativas entre los grupos de estudio y controles, tanto para la mejora de parámetros clínicos periodontales como en la reducción de patógenos

periodontales , por lo que se recomienda la realización de más ensayos clínicos aleatorizados, que además, identifiquen una dosis y tiempo de uso ideal.

## Referencias bibliográficas

1. Probiotics - international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) [Internet]. [citado el 11 de abril del 2020]. Disponible en: <https://isappscience.org/for-clinicians/resources/probiotics/#toggle-id-2>
2. Fierro-Monti C, Aguayo-Saldías C, Lillo-Climent F, Riveros-Figueroa F. Rol de los Probióticos como bacterioterapia en odontología. Revisión de la Literatura. Odontoestomatología. [Internet]. 2017 [citado el 30 de septiembre del 2021]; 19(30):4-13. DOI: 10.22592/ode2017n30a2.
3. Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics History. J. Clin. Gastroenterol. [Internet]. 2016 [citado el 30 de septiembre de 2021]; 50(2):116-119. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000697.
4. Bustos S, Chamorro J. Probiotics in acute, antibiotic-associated and nosocomial diarrhea: evidence in pediatrics. Rev Colomb Gastroenterol. [Internet]. 2018 [citado el 11 de abril del 2020]; 33(1):41-48. DOI: 10.22516/25007440.230.
5. Molina-Infante J, Gisbert J. Probióticos en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*: sin evidencia para su uso generalizado. Rev Esp Enf Dig. [Internet]. 2013 [citado el 28 de febrero del 2020]; 105(8):441-444. DOI: 10.4321/S1130-01082013000800001.
6. Dixon A, Robertson K, Yung A, Que M, Randall H, Cox T, *et al.* Efficacy of probiotics in patients of cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. Curr Hypertens Rep. [Internet]. 2020 [citado el 8 de octubre de 2021]; 22(9):74. DOI: 10.1007/s11906-020-01080-y.



7. Rostok M, Hütt P, Rööp T, Smidt I, Štšepetova J, Salumets A, *et al.* Potential vaginal probiotics: safety, tolerability and preliminary effectiveness. *Benef Microbes*. [Internet]. 2019 [citado el 8 de octubre de 2021]; 10(4):385-393. DOI: 10.3920/BM2016.0123.
8. Legesse T, Feto T, Awoke K, Garede A, Yifat F, Birri D. Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. *Biomed. Pharmacother.* [Internet]. 2020 [citado el 8 de octubre de 2021]; 129. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110409.
9. Mahasneh S, Mahasneh A. Probiotics: a promising role in dental health. *Dent J*. [Internet]. 2017 [citado el 8 de junio del 2021]; 5(4):26. DOI: 10.3390/dj5040026.
10. Zaura E, Twetman S. Critical appraisal of oral pre- and probiotics for caries prevention and care. *Caries Res.* [Internet]. 2019 [citado el 29 de octubre del 2020]; 53(5):514-526. DOI: 10.1159/000499037.
11. Pudgar P, Povšič K, Čuk K, Seme K, Petelin M, Gašperšič R. Probiotic strains of *Lactobacillus brevis* and *Lactobacillus plantarum* as adjunct to non-surgical periodontal therapy: 3-month results of a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* [Internet]. 2021 [citado el 8 de junio de 2021]; 25(3):1411-1422. DOI: 10.1007/s00784-020-03449-4.
12. Ramos D, Berrocal-Medrano C, Robles A, Castro-Luna A. Probióticos como posible apoyo en el tratamiento de la periodontitis crónica. *Rev. clín. periodoncia implantol. rehabil. oral.* [Internet]. 2018 [citado el 8 de junio del 2021]; 11(2):112-115. DOI: 10.4067/S0719-01072018000200112.
13. Bonifait L, Chandad F, Grenier D. Probiotics for oral health: myth or reality?. *J Can Dent Assoc.* [Internet]. 2009 [citado el 27 de febrero del 2020]; 75(8). Disponible en: [www.cda-adc.ca/jcda/vol-75/issue-8/585.html](http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-75/issue-8/585.html)

14. Corzo N, Alonso J, Azpiroz F, Calvo M, Cirici M, Leis R. Prebióticos: concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutr hosp.* [internet]. 2015 [citado el 30 de septiembre del 2021]; 31(1):918-118. DOI: 10.3305/nh.2015.31.sup1.8715.
15. Alshareef A, Attia A, Almalki M, Alsharif F, Melibari A, Mirdad B. Effectiveness of probiotic lozenges in periodontal management of chronic periodontitis patients: clinical and immunological study. *Eur. J. of Dent.* [Internet]. 2020 [citado el 9 de junio de 2021]; 14(2):281-287. DOI: 10.1055/s-0040-1709924.
16. Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos A, Marín M. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* [Internet]. 2012 [citado el 9 de abril del 2020]; 39(8). DOI: 10.1111/j.1600-051X.2012.01914.x.
17. Vicario M, Santos A, Violant D, Nart J, Giner L. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* prodentis: A preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontol Scand.* [Internet]. 2013 [citado el 9 de abril del 2020]; 71(3-4). DOI 10.3109/00016357.2012.734404.
18. Szkaradkiewicz A, Stopa J, Karpiński T. Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp.* [Internet]. 2014 [citado el 10 de mayo del 2020]; 62(6):495-500. DOI: 10.1007/s00005-014-0277-y.
19. Schlagenhaut U, Jakob L, Eigenthaler M, Segerer S, Jockel-Schneider Y, Rehn M. Regular consumption of *Lactobacillus reuteri*-containing lozenges reduces pregnancy gingivitis: an RCT. *J. Clin. Periodontol.* [Internet]. 2016 [citado el 11 de abril del 2020]; 43(11). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27461133>.

20. Theodoro L, Claudio M, Nuernberg M, Miessi D, Batista J, Duque C, Garcia V. Effects of lactobacillus reuteri as an adjunct to the treatment of periodontitis in smokers: randomised clinical trial. *Benef. Microbes*. [Internet] 2019. [citado el 20 de noviembre del 2022]; 10(4):375-384. DOI: 10.3920/BM2018.0150.
21. Cardoso M, Raghianti Z, Passanezi S, De Rezende M, Greggi S, Damante C. Probióticos asociados ao tratamento das doenças periodontais: revisão de literatura. *Rev Fac Odontol*. [Internet] 2018 [citado el 9 de junio del 2021]; 23(1). DOI: 10.5335/rfo.v23i1.7962.
22. Vives-Soler A, Chimenos-Kustner E. Effect of probiotics as a complement to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. [Internet] 2020. [citado el 20 de noviembre del 2022]; 25(2):161-7. DOI: 10.4317/medoral.23147.
23. Morales A, Contador R, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Strauss F. Clinical effects of probiotic or azithromycin as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of stage III periodontitis: a pilot randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health* [Internet]. 2021 [citado el 8 de junio de 2021]; 21(1). DOI: 10.1186/s12903-020-01276-3.
24. Mishra S, Misra S, Panda S, Mohanty N, Manfredi B, Parrini M, *et al*. Rol de los probióticos como adyuvante a la terapia periodontal no quirúrgica en pacientes con periodontitis crónica: revisión sistemática y metanálisis. *J Biol Regul Homeost Agents*. [Internet] 2021. [citado el 20 de noviembre del 2022]; 35(2):67-78. DOI: 10.23812/21-2suppl-6.
25. Hardan L, Bourgi R, Cuevas C, Flores M, Omaña A, Nicastro M, *et al*. The use of probiotics as adjuvant therapy of periodontal treatment: A systematic review and meta-

analysis of clinical trials. *Pharmaceutics*. [Internet] 2022. [citado el 20 de noviembre del 2022]; 14(15):1017. DOI: 10.3390/pharmaceutics14051017.

26. Alonso Novas M. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre el uso de probióticos en las enfermedades diarreicas agudas por los pediatras del hospital infantil doctor Robert Reid Cabral en el periodo Marzo - Mayo 2017 [Tesis de pregrado]. Distrito Nacional: Universidad autónoma de Santo Domingo; 2017.
27. Jiménez Cuello R, Guerrero Santana K. Descripción de la efectividad de los probióticos para el tratamiento de la *Candida albicans* en la cavidad oral [Tesis de pregrado]. Distrito Nacional: Universidad Iberoamericana; 2017.
28. Flores L, Zerón A. Las enfermedades periodontales y su relación con enfermedades sistémicas. *Rev Mexicana Periodontol*. [Internet]. 2010 [citado el 11 de abril del 2020]; 6(2):77-78. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2015/mp152e.pdf>.
29. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleteiro J, Blanco J, Aldrey J. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Spanish Society of Neurology*. [Internet]. 2018 [citado el 11 de abril del 2020]; 33(9). DOI: 10.1016/j.nrl.2016.07.013.
30. Mu Q, Tavella V, Luo X. Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases. *Front Microbiol*. [Internet]. 2018 [citado el 9 de abril del 2020]; 9. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757.
31. Sowmya S, Suhas S. Prebiotics and probiotics: role in prevention and cure of human systemic and oral diseases – A review. *RJMAHS* [Internet]. 2021 [citado el 30 de diciembre del 2021]; 4(1). Disponible en: [https://www.rjmahs.org/view\\_html133.php?title=Prebiotics-and-Probiotics%3A-Role-](https://www.rjmahs.org/view_html133.php?title=Prebiotics-and-Probiotics%3A-Role-)

in-prevention-and-cure-of%0D%0Ahuman-systemic-and-oral-diseases-%E2%80%93-A-review&filename=2RA-1.docx&id=133.

32. Delgado Fernández. Probióticos: evolución del concepto en más de 60 años. *Acta Médica del Centro*. [Internet]. 2017 [citado el 11 de abril del 2020]; 11(3). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/854/1056>.
33. Delgado Fernandez. Breve reseña de la evolución histórica del concepto de probióticos. *MediCiego*. [Internet]. 2014 [citado el 4 de abril del 2020]; 20(2). Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/50/338>
34. Mahasneh S. Probiotics: A Promising Role in Dental Health. *Dent J* [Internet]. 2017 [citado el 4 de abril del 2020]; 5(4):26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563432/>
35. Ramos-Perfecto D. Probioticos como posible apoyo en el tratamiento de la periodontitis crónica. *Rev Clin Periodon Implant Rehabil Oral*. [Internet]. 2018 [citado el 5 de abril del 2020]; 11(2):112–5. DOI: 10.4067/S0719-01072018000200112.
36. Tormo Carnicé R. Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. *Anales de Pediatría*. [Internet]. 2006 [citado el 5 de abril del 2020]; 4:30-41. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-probioticos-concepto-mecanismos-accion-articulo-13092364>
37. Nguyen T, Brody H, Radaic A, Kapila Y. Probiotics for periodontal health – current molecular findings from San Francisco California [Internet]. 2021 [citado el 5 de abril del 2020]; 87(1). DOI: 10.1111/prd.12382.
38. Aguirre Leuke MC. Actualizacion sobre probióticos, prebióticos y simbióticos. *Farmacéutica comunitaria*. [Internet]. 2020 [citado el 7 de abril del 2020]; 594.

Disponible en: <https://www.elfarmaceutico.es/uploads/s1/24/21/ef594-profesion-actualizacion-sobre-probioticos.pdf>

39. Abhijeet A, Indra D, Shivani S, Mallika K, Prakash C. Probiotic a new era of biotherapy. *Adv Biomed Res.* [Internet]. 2017 [citado el 7 de abril del 2020]; 6:31. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360003/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360003/)
40. Trombelli L, Farina R, Silva C, Tatakis D. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic consideration. *J.Periodontol.* [Internet]. 2018 [citado el 5 de septiembre del 2022]; 89(1):46–73. DOI: 10.1002/JPER.17-0576.
41. Porto Barboza E, Carvalho Arriaga P, Pereira Luz D, Montez C, Costa Vianna K. Systematic review of the effects of probiotics on experimental gingivitis in humans. *Braz. oral. res.*[Internet]. 2020 [citado el 13 de enero del 2022]; 34(0031). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236326/>
42. Herrera D, Figuero E, Saphira L, Jin L, Sanz M. La nueva clasificacion de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Rev cientifica de la sociedad española de periodoncia.* [Internet]. 2018 [citado el 30 de diciembre del 2021]; 11. Disponible en: <https://planetaperio.com/la-nueva-clasificacion-de-las-enfermedades-periodontales-y-periimplantarias/>.
43. Bizzini B, Pizzo G, Scapagnini G, Nuzzo D, Vasto S. Probiotics and oral health. *Curr pharm des.* [Internet]. 2012 [citado el 7 de abril del 2020]; 18(34). DOI: 10.2174/138161212803307473.
44. Kobayashi R, Kobayashi T, Sakai F, Hosoya T, Yamamoto M, Kurita-Ochiai T. Oral administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 is effective in preventing *Porphyromonas gingivalis*-accelerated periodontal disease. *Scientific reports* [Internet]. 2017 [citado el 31 de diciembre del 2021]; 545. DOI: 1038/s41598-017-00623-9.

45. Reis Messoria M, Felix Silva P, Prado Maia L, Salvador S, Ouwehand A, Furlaneto F, editores. Probiotics and prebiotic in oral health [Internet]. Elsevier;2021. p.59-80. DOI: 10.1016/B978-0-12-819662-5.00015-X.
46. Caglar E, Kuscu O, Selvi S, Kavaloglu S, Sandalli N, Twetman S. Short-term effect of ice-cream containing *B.fidobacterium lactis* Bb-12 on the number of salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Acta Odontol Scand. [Internei]*. 2008 [citado el 31 de diciembre del 2021]; 66(3):154–8. DOI: 10.1080/00016350802089467.
47. Nikawa H, Makihira S, Fukushima H, Nishimura H, Ozaki Y, Ishida K, *et al.* *Lactobacillus reuteri* in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. *Int J Food Microbiol. [Internei]*. 2004 [citado el 31 de diciembre del 2021]; 95(2):219–23. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.006.
48. Ahola A, Yli-Knuuttila H, Suomalainen T, Poussa T, A Ahlström, Meurman J, *et al.* Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Archives of Oral Biology. [Internet]*. 2022 [citado 23 de abril de 2023]; 47(11):799-804. DOI: 10.1016/S0003-9969(02)00112-7.
49. Jäsberg H. Probiotic bifidobacteria and lactobacilli in oral health – interactions with biofilm and the host. *Annales universitatis turkuensis [Internet]*. 2017 [citado el 1 de enero del 2022] Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/57ff/e78b07281eecb2418b74a17a0a23d9ce211c.pdf>.
50. Laleman I, Yilmaz E, Ozcelik O, Haytac C, Pauwels M, Herrero E, *et al.* The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol. [Internet]*. 2015 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 42(11):1032-1041. Disponible en: 10.1111/jcpe.12464.

51. Sufaru I, Lazar L, Sincar D, Martu M, Pasarin L, Luca E, Stefanescu A, Froicu E, Solomon S. Clinical effects of locally delivered *Lactobacillus reuteri* as adjunctive therapy in patients with periodontitis: A split-mouth study. *Appl. Sci.* [Internet]. 2022 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 2022;12(5). Disponible en: [10.3390/app12052470](https://doi.org/10.3390/app12052470).
52. Tapashetti R, Ansari M, Fatima G, Bhutani N, Sameen N. Effects of probiotics mouthwash on levels of red complex bacteria in chronic periodontitis patients: a clinico-microbiological study. *J.Contemp.Dent.Pract.* [Internet]. 2022 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 23(3):320-326. Disponible en: [10.5005/jp-journals-10024-3316](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3316).
53. Bilouro F, Rocha R, Guimaraes J, Pimentel T, Magnani M, Esmerino E, Freitas M, Silva M, Gomes da Cruz A, Canabarro A. Probiotic milk drink as adjuvant therapy for the treatment of periodontitis: a randomized clinical trial with 180 days follow-up. *Food Sci. Technol.* [Internet]. 2022 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 42:1-7. Disponible en: [10.1590/fst.17922](https://doi.org/10.1590/fst.17922).
54. El-bagoory G, El-guindy H, Shoukheba M, El-zamarany E. The adjunctive effect of probiotics to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Indian Soc Periodontol.* [Internet]. 2021 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 6:525-531. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8603793/>.
55. Jebin A, Nisha K, Padmanabhan S. Oral microbial shift following 1-month supplementation of probiotic chewable tablets containing *Lactobacillus reuteri* UBLRu-87 as an adjunct to phase 1 periodontal therapy in chronic periodontitis patients: A randomized controlled clinical trial. *Contemp Clin Dent.* [Internet]. 2021 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 12:121-7. DOI: [10.4103/ccd.ccd\\_135\\_20](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_135_20).
56. Nedzi-Gora M, Wroblewska M, Gorska R. The effect of *Lactobacillus salivarius* sgl03 on clinical and microbiological parameters in periodontal patients. *Pol. J. Microbiol.*



- [Internet]. 2020 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 69(4):441-451. DOI: 10.33073/PJM-2020-047.
57. Invernici M, Furlaneto F, Salvador S, Ouwehand A, Salminen S, Mantziari A, Vinderola G, Ervolino E, Santana S, Silva P, Messori M. *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* HN019 presents antimicrobial potential against periodontopathogens and modulates the immunological response of oral mucosa in periodontitis patients. PLoS ONE. [Internet]. 2020 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 15:1-20. DOI: 10.1371/journal.pone.0238425.
  58. Sinulingga R, Soeroso Y, Lessang R, Sastradipura D. Probiotic *Lactobacillus reuteri* effect's on the levels of interleukin-4 in periodontitis patients after scaling and root planing. Int J App Pharm. [Internet]. 2020 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 12(2). DOI: 10.22159/ijap.2020.v12s2.PP-20.
  59. Alshareef A, Attia A, Almalki M, Alsharif F, Melibari A, Mirdad B, Azab E, Youssef A, Dardir A. Effectiveness of probiotic lozenges in periodontal management of chronic periodontitis patients: clinical and immunological study. Eur J Dent. [Internet]. 2020 [citado el 7 de septiembre del 2022] 14:281-287. DOI: 10.1055/s-0040-1709924.
  60. Laleman I, Pauwels M, Quirynen M, Teughels W. A dual-strain *Lactobacilli reuteri* probiotic improves the treatment of residual pockets: A randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol. [Internet] 2019 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 2020;47(1):43-53. Disponible: 10.1111/jcpe.13198.
  61. Invernici M, Salvador S, Silva P, Soares M, Casarin R, Palioto D, Souza S, Taba M, Novaes A, Furlaneto F, Messori M. Effects of *Bifidobacterium* probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. J Clin Periodontol. [Internet] 2018 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 2018;45(10):1198-1210. Disponible en: 10.1111/jcpe.12995.

62. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac M. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. [Internet] 2013 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 40(11):1025-1035. Disponible en: 10.1111/jcpe.12155.
63. Vivekananda M, Vandana K, Bhat K. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (prodentis) in the management of periodontal disease: A preliminary randomized clinical trial. *J.Oral Microbiol*. [Internet] 2010. [citado el 7 de septiembre del 2022]; 2010;2(2010). Disponible en: 10.3402/jom.v2i0.5344.
64. Morales A, Galaz C, Gonzalez J, Silva N, Hernandez M, Godoy C, Garcia-Sesnish J, Diaz P, Carvajal P. Efecto clínico del uso de probiótico en el tratamiento de la periodontitis crónica: ensayo clínico. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. [Internet] 2016. [citado el 7 de septiembre del 2022]; 2016;9(12):146-152. Disponible en: 10.1016/j.piro.2016.05.002.
65. Pudgar P, Povšič K, Čuk K, Seme K, Petelin M, Gašperšič R. Probiotic strains of *Lactobacillus brevis* and *Lactobacillus plantarum* as adjunct to non-surgical periodontal therapy: 3-month results of a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. [Internet] 2021. [citado el 7 de septiembre del 2022]; 25(3):1411-1422. DOI: 10.1007/s00784-020-03449-4.
66. Pelekos P, Ho S, Acharya A, Leung W, McGrath C. A double blind, parallel arm, placebo controlled and randomized clinical trial of the effectiveness of probiotics as and adjunct in periodontal care. *J Clin Periodontol*. [Internet] 2019. [citado el 7 de septiembre del 2022]; 46(12):1217-1227. DOI: 10.1111/jcpe.13191.
67. Dhaliwal P, Grover V, Malhotra R, Kapoor A. Clinical and microbiological investigation of the effects of probiotics combined with scaling and root planning in thr management

of periodontitis: a randomized controlled study. *J Int Acad Periodontol*. [Internet] 2017. [citado el 7 de septiembre del 2022]; 19(3):101-108. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31473697>.

68. Ince G, Gürsoy H, İpçi S, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S. Clinical and biomechanical evaluation of lozenges containing *Lactobacillus reuteri* as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis. *J. Periodontol*. [Internet] 2015. [citado el 7 de septiembre del 2022]; 86(6):746-754. DOI: 10.1902/jop.2015.140612.
69. Minić I, Pejčić A, Bradić-Vasić M. Effects of the local probiotics in the therapy of periodontitis a randomized prospective study. *Int J Dent Hygiene*. [Internet] 2022. [citado el 7 de septiembre del 2022]; 20(2):401-407. DOI: 10.1111/idh.12509.
70. Tekce M, Ince G, Gursoy H, Ipci S, Cakar G, Kadir T, Yilmaz S. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: A 1-year follow-up study. *J Clin Periodontol*. [Internet] 2015. [citado el 7 de septiembre del 2022]; 42(4):363-372. DOI: 10.1111/jcpe.12387.
71. Morales A, Carvajal P, Silva N, Hernandez M, Godoy C, Rodriguez G, Cabello R, Garcia-Sesnich J, Hoare A, Diaz P, Gamonal J. Clinical effects of *Lactobacillus rhamnosus* in non-surgical treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled trial with 1-year follow-up. *J Periodontol*. [Internet] 2016. [citado el 7 de septiembre del 2022]; 87(8):944-952. DOI: 10.1902/jop.2016.150665.

## Apéndice

### Ensayo científico

#### Eficacia de la bacteria probiótica *Lactobacillus reuteri* vs *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* en la fase I de la terapia periodontal

Los probióticos son considerados bacterias y/o microorganismos que confieren beneficios a la salud del huésped<sup>1</sup>. El uso de probióticos para el manejo de la enfermedad periodontal surge como una alternativa para evitar la recolonización de bacterias que puede surgir luego del tratamiento tradicional por medios mecánicos, además, también es una opción eficaz para disminuir el uso de antimicrobianos que a largo plazo puede desencadenar resistencia bacteriana<sup>2</sup>. Por su parte, las enfermedades periodontales son una patología crónica, infecciosa e inflamatoria que afecta los tejidos circundantes y de sostén del diente, además, representan un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y pulmonares<sup>1,3</sup>. Es bien sabido que las especies probióticas más estudiadas y utilizadas pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*<sup>1</sup>. A partir de esta premisa, surge la duda de cuál de estos géneros es más eficaz para tratar la enfermedad periodontal.

El *Lactobacillus reuteri* es una de las bacterias probióticas más utilizadas y estudiadas en odontología. Es una bacteria gram positiva que se encuentra tanto en humanos como animales y alimentos fermentados. Produce moléculas antimicrobianas como ácido orgánico, etanol y reuterina. Además, tiene la capacidad de beneficiar el sistema inmune del huésped<sup>9</sup>. Este probiótico se encuentra con frecuencia en la mucosa intestinal, el tracto urinario, la piel y la leche materna y confiere numerosos beneficios a la salud<sup>4</sup>.

El *Lactobacillus reuteri* es capaz de inhibir la colonización de bacterias patógenas y remodelar la composición de la microbiota comensal en el huésped. Además, beneficia el sistema inmune y algunas cepas pueden reducir la producción de citoquinas

proinflamatorias mientras promueven el desarrollo y la función reguladora de las células T<sup>4</sup>.

La mayoría de investigaciones que tienen como estudio esta especie probiótica demuestran resultados prometedores, en los que se observan disminuciones significativas, no solo de los valores clínicos, sino también del nivel de carga de patógenos periodontales un ejemplo de esto fueron El-Bagoory *et al.*<sup>5</sup> quienes en su estudio titulado “The adjunctive effect of probiotics to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial”, comprobaron un descenso significativo en los niveles de índice de placa y sangrado de las bolsas a los tres y a los seis meses luego de la administración de *L. reuteri*. Así mismo, Jebin *et al.*<sup>6</sup> observaron una reducción en los niveles de *P.gingivalis*, uno de los principales microorganismos periodontopatógenos, además luego del tratamiento se redujeron significativamente los valores de los parámetros clínicos de índice de placa, índice gingival, profundidad de bolsa periodontal y nivel de inserción clínica. De igual manera, Sinulingga *et al.*<sup>7</sup> observaron una reducción en el nivel de inserción clínica al administrar *L. reuteri*. Por su parte, Teughels *et al.*<sup>8</sup> demostraron mediante un estudio titulado “Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study” la disminución de los niveles de *P. gingivalis* en la placa sub y supragingival y en muestras de saliva, también observaron reducción de *P. intermedia*. De igual manera hubo disminución en la profundidad de bolsa periodontal luego de la administración del probiótico. Schlagenhaut *et al.*<sup>9</sup> demostraron que el consumo de *L. reuteri* puede ser un complemento útil para el control de la gingivitis del embarazo. Theodoro *et al.*<sup>10</sup> observaron una reducción significativa en la profundidad de sondaje de bolsa periodontal comprobando que el uso adyuvante de *L. reuteri* fue efectivo.

Con respecto al *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (*B. lactis*) generalmente está presente en el microbioma del intestino y presenta una relación simbiótica con el huésped. Se considera un probiótico potencial porque posee propiedades inmunomoduladoras y antimicrobianas<sup>11</sup>. En el campo dental se demostró que los probióticos que contienen

bifidobacterias son capaces de reducir los recuentos de *Streptococcus mutans*<sup>12</sup>. Kuru *et al.*<sup>12</sup> demostraron que el uso de un yogur probiótico suplementado con *B. animalis* podría tener un efecto positivo sobre la acumulación de placa y sobre la inflamación gingival después de la abstinencia de prácticas de higiene oral. A su vez, Ricoldi *et al.*<sup>13</sup> observaron que *B.fidobacterium animalis subsp. lactis* (B. lactis) HN019 aumentó las citoquinas antiinflamatorias y redujo las citoquinas proinflamatorias en ratas con periodontitis experimental. Por su parte, Invernici *et al.*<sup>14</sup> observaron disminución del índice de sangrado gingival tras la administración de *B.fidobacterium animalis subsp. lactis* HN019 así como también reducción de los niveles de *P.gingivalis* demostrando que es un potencial antimicrobiano ante los patógenos periodontales. En otro estudio, Invernici *et al.*<sup>15</sup> demostraron de igual manera mediante la administración de *B.fidobacterium animalis subsp. lactis* HN019 la disminución de bolsas periodontales, también demostraron una reducción de patógenos periodontales y de citoquinas proinflamatorias en pacientes con periodontitis.

Los probióticos surgen como una opción prometedora a la terapia periodontal convencional. Sin embargo, nos podemos dar cuenta, que muchas cepas no cuentan con suficientes estudios in vivo o realizados en humanos. Las especies probióticas que contienen lactobacilos generalmente son más estudiadas que las que contienen bifidobacterias.<sup>12</sup> Al comparar ambas cepas probióticas nos damos cuenta de que en la literatura no existe suficiente evidencia que demuestre que el *B.fidobacterium animalis subsp. lactis* es igual de eficaz como tratamiento adyuvante junto con el raspado y alisado radicular en pacientes con periodontitis en comparación con el *Lactobacillus reuteri*.

Por esta razón, consideramos el *Lactobacillus reuteri* más adecuado para el tratamiento de la enfermedad periodontal junto al raspado y alisado radicular, siendo una opción de tratamiento más confiable y disminuyendo tanto parámetros clínicos de inflamación, sangrado al sondaje, nivel de inserción clínica y disminución de bolsas periodontales como niveles de patógenos periodontales.

Es importante la realización de más estudios y ensayos clínicos aleatorizados que involucren y demuestren la efectividad de especies probióticas que contengan bifidobacterias para que de esta forma puedan ser una alternativa confiable a la hora de utilizarse como tratamiento para la enfermedad periodontal.

## Referencias bibliográficas del ensayo científico

1. Fierro-Monti C, Aguayo-Saldías C, Lillo-Climent F, Riveros-Figueroa F. Rol de los Probióticos como bacterioterapia en odontología. Revisión de la Literatura. Odontoestomatología. [Internet]. 2017 [citado el 30 de septiembre del 2021]; 19(30):4-13. DOI: 10.22592/ode2017n30a2.
2. Mahasneh S, Mahasneh A. Probiotics: a promising role in dental health. Dent J. [Internet]. 2017 [citado el 8 de junio del 2021]; 5(4):26. DOI: 10.3390/dj5040026
3. Herrera D, Figuero E, Saphira L, Jin L, Sanz M. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Rev científica de la sociedad española de periodoncia. [Internet]. 2018 [citado el 30 de diciembre del 2021]; 11. Disponible en: <https://planetaperio.com/la-nueva-clasificacion-de-las-enfermedades-periodontales-y-periimplantarias/>.
4. Mu Q, Tavella V, Luo X. Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases. Front Microbiol. [Internet]. 2018 [citado el 9 de abril del 2020]; 9. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757.
5. El-bagoory G, El-guindy H, Shoukheba M, El-zamarany E. The adjunctive effect of probiotics to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. J Indian Soc Periodontol. [Internet]. 2021 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 6:525-531. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8603793/>.
6. Jebin A, Nisha K, Padmanabhan S. Oral microbial shift following 1-month supplementation of probiotic chewable tablets containing *Lactobacillus reuteri* UBLRu-87 as an adjunct to phase 1 periodontal therapy in chronic periodontitis



- patients: A randomized controlled clinical trial. *Contemp Clin Dent*. [Internet]. 2021 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 12:121-7. DOI: 10.4103/ccd.ccd\_135\_20.
7. Sinulingga R, Soeroso Y, Lessang R, Sastradipura D. Probiotic lactobacillus reuteri effect's on the levels of interleukin-4 in periodontitis patients after scaling and root planing. *Int J App Pharm*. [Internet]. 2020 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 12(2). DOI: 10.22159/ijap.2020.v12s2.PP-20.
  8. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac M. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. [Internet] 2013 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 40(11):1025-1035. Disponible en: 10.1111/jcpe.12155.
  9. Schlagenhaut U, Jakob L, Eigenthaler M, Segerer S, Jockel-Schneider Y, Rehn M. Regular consumption of lactobacillus reuteri-containing lozenges reduces pregnancy gingivitis: an RCT. *J. Clin. Periodontol*. [Internet]. 2016 [citado el 11 de abril del 2020]; 43(11). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27461133>.
  10. Theodoro L, Claudio M, Nuernberg M, Miessi D, Batista J, Duque C, Garcia V. Effects of lactobacillus reuteri as an adjunct to the treatment of periodontitis in smokers: randomised clinical trial. *Benef. Microbes*. [Internet] 2019. [citado el 20 de noviembre del 2022]; 10(4):375-384. DOI: 10.3920/BM2018.0150.
  11. Oliveira L, Sérgio S, Pharm D, Silva P, Furlaneto F, Figueiredo L, *et al*. Benefits of *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* probiotic in experimental periodontitis. *J. Periodontol*. [Internet] 2013 [citado el 10 de diciembre del 2022]; 88(2):197-208. Disponible en: DOI 10.1902/jop.2016.160217.

12. Kuru B, Laleman I, Yalnızoğlu T, Kuru L, Teughels W. The influence of a *Bifidobacterium animalis* probiotic on gingival health: a randomized controlled Clinical Trial. *J. Periodontol.* [Internet] 2017 [citado el 10 de diciembre del 2022]; 88(11):1115-1123. Disponible en: DOI: 10.1902/jop.2017.170213
13. Ricoldi M, Furlaneto F, Oliveira L, Teixeira G, Pischiotini J, Moreira A. Effects of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* on the non-surgical treatment of periodontitis. A histomorphometric, microtomographic and immunohistochemical study in rats. *PloS one.* [Internet] 2017. [citado el 10 de diciembre del 2022] 12(6). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179946>.
14. Invernici M, Furlaneto F, Salvador S, Ouwehand A, Salminen S, Mantziari A, Vinderola G, Ervolino E, Santana S, Silva P, Messori M. *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* HN019 presents antimicrobial potential against periodontopathogens and modulates the immunological response of oral mucosa in periodontitis patients. *PLoS ONE.* [Internet]. 2020 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 15:1-20. DOI: 10.1371/journal.pone.0238425.
15. Invernici M, Salvador S, Silva P, Soares M, Casarin R, Palioto D, *et al.* Effects of *Bifidobacterium* probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* [Internet]. 2018 [citado el 7 de septiembre del 2022]; 45(10):1198-1210. DOI: 10.1111/jcpe.12995.

## Anexos

### Anexo 1

#### Certificado de buenas prácticas clínicas



**Red de ensayos clínicos del NIDA**

**Certificado de Finalización**

por la presente se concede a  
**Rafaela María Cruz Mauad**  
para certificar que completó el curso requerido de seis horas sobre:

**BUENA PRÁCTICA CLÍNICA**

MÓDULO:	ESTADO:
Introducción	N / A
Juntas de revisión institucional	Pasó
Consentimiento informado	Pasó
Confidencialidad y Privacidad	Pasó
Seguridad del participante y eventos adversos	Pasó
Seguro de calidad	Pasó
El Protocolo de Investigación	Pasó
Documentación y mantenimiento de registros	Pasó
Investigación de mala conducta	Pasó
Roles y responsabilidades	Pasó
Reclutamiento y Retención	Pasó
Nuevos medicamentos en investigación	Pasó

**Fecha de finalización del curso: 7 de abril de 2020**  
**Fecha de vencimiento de CTN: 7 de abril de 2023**

*Eve Jelstrom*

Eve Jelstrom, investigadora principal  
NDAT CTN Clinical Coordinating Center

Buenas Prácticas Clínicas, Versión 5, vigente a partir del 3 de marzo de 2017  
Esta capacitación ha sido financiada en su totalidad o en parte con fondos federales del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas, Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, bajo el Contrato No. HHSN27201 20100024C.



## NIDA Clinical Trials Network

### Certificate of Completion

is hereby granted to

**Ambar Martinez**

to certify your completion of the 8 x-hour required course on:

### GOOD CLINICAL PRACTICE

MODULE:	STATUS:
Introduction	N/A
Institutional Review Boards	Passed
Informed Consent	Passed
Confidentiality & Privacy	Passed
Participant Safety & Adverse Events	Passed
Quality Assurance	Passed
The Research Protocol	Passed
Documentation & Record-Keeping	Passed
Research Methodology	Passed
Roles & Responsibilities	Passed
Recruitment & Retention	Passed
Investigational New Drugs	Passed

Course Completion Date: 4 April 2020

CTN Expiration Date: 5 April 2023

*Eve Jelstrom*

Eve Jelstrom, Principal Investigator

NDAT CTN Clinical Coordinating Center

Good Clinical Practice, Version 2, effective 03-15-2017

This certificate is based on the 8 x-hour e-learning/Record Keeping from the National Institute on Drug Abuse National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, under Contract No. HHSN27201204600002



Trabajo de grado para optar por el título de doctor en odontología  
Uso de probióticos como tratamiento complementario de las enfermedades  
periodontales: revisión de la literatura.

Sustentantes:

Br. Rafaela María Cruz Mauad

Br. Ambar Cristal Martínez Cid

Asesor temático:

Dra. Adriana Romero

Asesora metodológica:

Comité científico:

Dra. Rocio Romero

Comité científico:

Dra. Karla Báez

Comité científico:

Dra. Guadalupe Silva



Director escuela de odontología:

Dr. Rogelio Cordero