



Depósito Legal: ppi201302ME4323

ISSN: 2343-595X

Revista Venezolana de Investigación Odontológica de la IADR

<http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/rvio>


ARTÍCULO DE REVISIÓN

Uso de cepas probióticas como coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Revisión sistemática

Aranxa Aziz, Claudia Burbano¹, Andrea Capozzoli, Maury Castro, Jesús Sánchez.

Facultad de Odontología, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela

RESUMEN

Historial del artículo

Recibo: 11-11-19

Aceptado: 15-06-20

Disponibile en línea:

01-08-2020

Palabras clave:

“probióticos”,
 “enfermedades periodontales”,
 “*L. reuteri*”, “*L. rhamnosus*”,
 “*Bifidobacterium lactis*”,
 “*Lactobacillus salivarius*”.

Introducción: Los probióticos son capaces de crear una biopelícula que actúa como barrera protectora de la cavidad bucal, ubicándose en distintas zonas comúnmente invadidas por patógenos causantes de enfermedades periodontales, compitiendo con estos e inhibiendo su crecimiento. **Objetivo:** determinar la posología, vehículo y tiempo de administración de los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad periodontal con base en una revisión sistemática de la literatura. **Metodología:** la búsqueda abarcó un total de 48 artículos con un tiempo de 20 años de publicación en Medline a través de Pubmed, Biblioteca Virtual de la salud (BVS), Google Académico, Scielo y Revista Saber Ula. Se analizaron 1684 pacientes, con una administración de varios tipos de probióticos. **Resultados:** La posología en *L. reuteri* es 1×10^8 UFC, *L. rhamnosus* es de 2×10^7 UFC /día, y *Bifidobacterium lactis* en combinación con *L. rhamnosus* contiene 42% xilitol, 18% sorbitol y 5% de maltitol. Los vehículos probióticos utilizados en las enfermedades periodontales son tabletas de *L. reuteri* y presentación en polvo de *L. rhamnosus*. El tiempo promedio de tratamiento es de 4 a 12 semanas 1 vez al día; en menor proporción se utilizan otros probióticos. **Conclusión:** se ha dado a conocer la posología, vehículo y tiempo en la administración de probióticos para actuar como coadyuvantes no quirúrgicos en las enfermedades periodontales. *L. reuteri* es la cepa probiótica más utilizada en cavidad bucal, en segundo lugar, el *L. rhamnosus* y luego el *Bifidobacterium lactis* junto con el *L. rhamnosus* proporcionan una disminución significativa en la inflamación gingival.

Autora de correspondencia. Aranxa Aziz. E-mail. aranxaaziz@gmail.com

Use of probiotics as coadjuvant treatment of periodontal disease. A systematic review

ABSTRACT

Introduction. Probiotics are capable of creating a biofilm that acts as a protective barrier for the oral cavity, locating itself in different areas commonly invaded by pathogens that cause periodontal diseases, competing with them and inhibiting their growth. **Objective.** To determine the posology, vehicle and time of administration of probiotics as coadjuvants in the treatment of periodontal disease based on a systematic review of the literature. **Methodology.** The search covered a total of 46 articles with a publication time of 20 years in Pubmed through Medline, Virtual Health Library (VHL), Google Academic, Scielo and Saber Ula Journal. A total of 1684 patients were analyzed, with an administration of several types of probiotics. **Results:** The posology in *L. reuteri* is 1×10^8 CFU, *L. rhamnosus* is 2×10^7 CFU /day, and *Bifidobacterium lactis* in combination with *L. rhamnosus* contains 42% xylitol, 18% sorbitol and 5% maltitol. The probiotic vehicles used in periodontal diseases are tablets of *L. reuteri* and powdered form of *L. rhamnosus*. The average treatment time is 4 to 12 weeks once a day; other probiotics are used in smaller proportions. **Conclusion.** The posology, vehicle and time in the administration of probiotics to act as non-surgical coadjuvants in periodontal diseases have been reported. *L. reuteri* is the most used probiotic strain in the oral cavity; secondly *L. rhamnosus* and then *Bifidobacterium lactis* together with *L. rhamnosus* provide a significant decrease in gingival inflammation.

Keywords: “probiotics”, “periodontal diseases”, “*L. reuteri*”, “*L. rhamnosus*”, “*Bifidobacterium lactis*”, “*Lactobacillus salivarius*”.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial para la Salud (OMS) en conjunto con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), definen los probióticos como “organismos vivos que ingeridos en cantidades adecuadas confieren un beneficio saludable en el huésped, además de los efectos de nutrición propios del alimento que los transporta”¹.

Los probióticos son capaces de crear una biopelícula que actúa como barrera protectora de la cavidad bucal, ubicándose en distintas zonas comúnmente invadidas por patógenos causantes de enfermedades periodontales, compitiendo con estos e inhibiendo su crecimiento. Recientemente, las bacterias del ácido láctico bucal y la *Bifidobacterium* han sido aisladas y caracterizadas para varios objetivos de la salud bucal, incluyendo caries, enfermedades periodontales y halitosis. Se ha demostrado progresivamente, la reducción significativa de la biopelícula y del índice gingival,

así como la inhibición de *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas Gingivalis* y *Prevotella intermedia*. La *Cándida* también puede ser inhibida por el uso de probióticos².

Los probióticos se han utilizado directamente para modificar el microbioma oral residente y se propone para modular las respuestas inmunes. Los *Lactobacillus* constituyen el género bacteriano más utilizado conjunto al *Lactobacillus rhamnosus SP1* como probióticos³.

La enfermedad periodontal es una patología de origen inflamatorio que destaca entre las más comunes presentes en cavidad bucal, la cual, es iniciada por la gingivitis, causada principalmente por la acción de irritantes locales capaces de generar a nivel subgingival y sobre la superficie del diente, una biopelícula con alto contenido de bacterias que, si persiste, logra establecer la periodontitis. La misma es capaz de destruir los tejidos de soporte dentario, causando entre sus efectos, la generación de sacos periodontales y pérdida ósea progresiva que, a largo plazo, puede derivar en la movilidad de las unidades dentarias⁴.

El tratamiento convencional por excelencia para el manejo de la periodontitis es la tartrectomía más raspado y alisado radicular (RAR), que consiste en la eliminación de la biopelícula y cálculo supra y subgingival. En muchos casos, debe ser complementado con la acción de antibiotioterapia, pudiendo generar resistencia por parte de los microorganismos causantes de la situación. Debido a este problema, científicos alrededor del mundo, iniciaron diversas investigaciones con la finalidad de obtener terapias alternativas al uso de antibióticos, entre las cuales proponen el uso de probióticos en cavidad bucal⁵.

Las cepas probióticas usadas en enfermedades periodontales probadas en cavidad bucal han evidenciado contribuir en la disminución de la biopelícula, inflamación y sangrado al sondaje en pacientes con gingivitis, además de modular el equilibrio de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, favoreciendo la resistencia ante bacterias periodonto patógenas subgingivales y observándose una significativa reducción de microorganismos responsables de la periodontitis, además de ser probado con resultados satisfactorios en el tratamiento de periimplantitis y halitosis⁶.

A pesar que se han encontrado suficientes estudios sobre las distintas cepas probióticas y su efectividad en el tratamiento de enfermedades periodontales, hasta la fecha no se ha encontrado una revisión sistemática actualizada en español de la administración más utilizada de las diferentes cepas probióticas para tratar enfermedades periodontales, por lo tanto, esta revisión sistemática en español tiene como objetivo determinar la posología, vehículo y el tiempo de administración de los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad periodontal en base a una revisión sistemática de la literatura.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda

Fuentes de información

La búsqueda electrónica se llevó a cabo desde junio hasta septiembre del 2019. Se recurrió a diferentes fuentes de información para la búsqueda de evidencia científica en línea, dentro de las cuales destacan *Medline*, a través de *Pubmed*, Biblioteca Virtual de Salud, Google Académico, SciELO y Revista SaberULA.

Descriptores

Se realizó una búsqueda en tesauros para determinar los descriptores que se utilizarían en la presente revisión sistemática. Se utilizaron los siguientes descriptores en inglés (*Medical Subject Headings MESH*): “*periodontal*”, “*disease*”, “*probiotics*”, “*Lactobacillus reuteri*”, “*periodontitis*”, “*pharmacology*”; En español, por su parte, se emplearon los siguientes descriptores en español (Descriptores de la Ciencia de la Salud DeCS) que se mencionan a continuación: “*posología*”, “*enfermedades periodontales*”, “*dosis*”, “*ingesta diaria recomendada*”, “*gingivitis*”, “*periodontitis*” y “*periimplantitis*”. Además, se utilizaron las siguientes palabras clave: “*Dosificación de probióticos y enfermedades periodontales*”, “*Administración y dosificación de probióticos*”, “*Efecto clínico del uso de probiótico en el tratamiento de la periodontitis crónica*”.

Los filtros utilizados en *Pubmed* son: años de publicación “10 años”, especie “humanos”, tipo de artículo “revisión y meta-análisis”. En la Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), “inglés y español”, “*bbo odontología*”, “*enfermedades periodontales*”, “*revisiones sistemáticas*”, “*ensayos clínicos*” y en años de publicación “5 años”. En Scielo idioma “español áreas temáticas “*ciencias de la salud*”.

Operadores lógicos

Los descriptores utilizados en *Pubmed* y en la Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), fueron utilizados y combinados empleando operadores lógicos: “*AND*” y “*OR*”, “*NOT*” fueron combinados con los descriptores “*gastrointestinal disease*”, “*periimplantitis*”, “*intestinal disease*”.

Estrategia de selección

Para la selección de la evidencia se aplicaron estos criterios.

- Estudios sobre el uso de probióticos enfermedades periodontales que presentaran información sobre la posología, vehículo y tiempo de administración.

- Presentación y posología de los probióticos para las enfermedades periodontales.
- Estudios de tipo: meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, casos clínicos.
- Estudios en idioma español e inglés.
- Estudios en humanos.
- Estudios publicados durante los últimos 20 años.

Se excluyeron:

- Artículos que abarquen tratamientos con probióticos en pacientes con caries dentales y Síndrome de Down.
- Estudios en animales.
- Estudios referentes a la efectividad de los probióticos que no abarquen temas referentes a posologías y presentación.

Estrategia de análisis

Se realizó una búsqueda en internet de información con base a los criterios anteriormente mencionados. Seguidamente se revisaron los artículos para buscar aquellos que cumplan con los criterios establecidos para el presente estudio; una vez seleccionados, se procedió a una primera lectura de los textos para su clasificación.

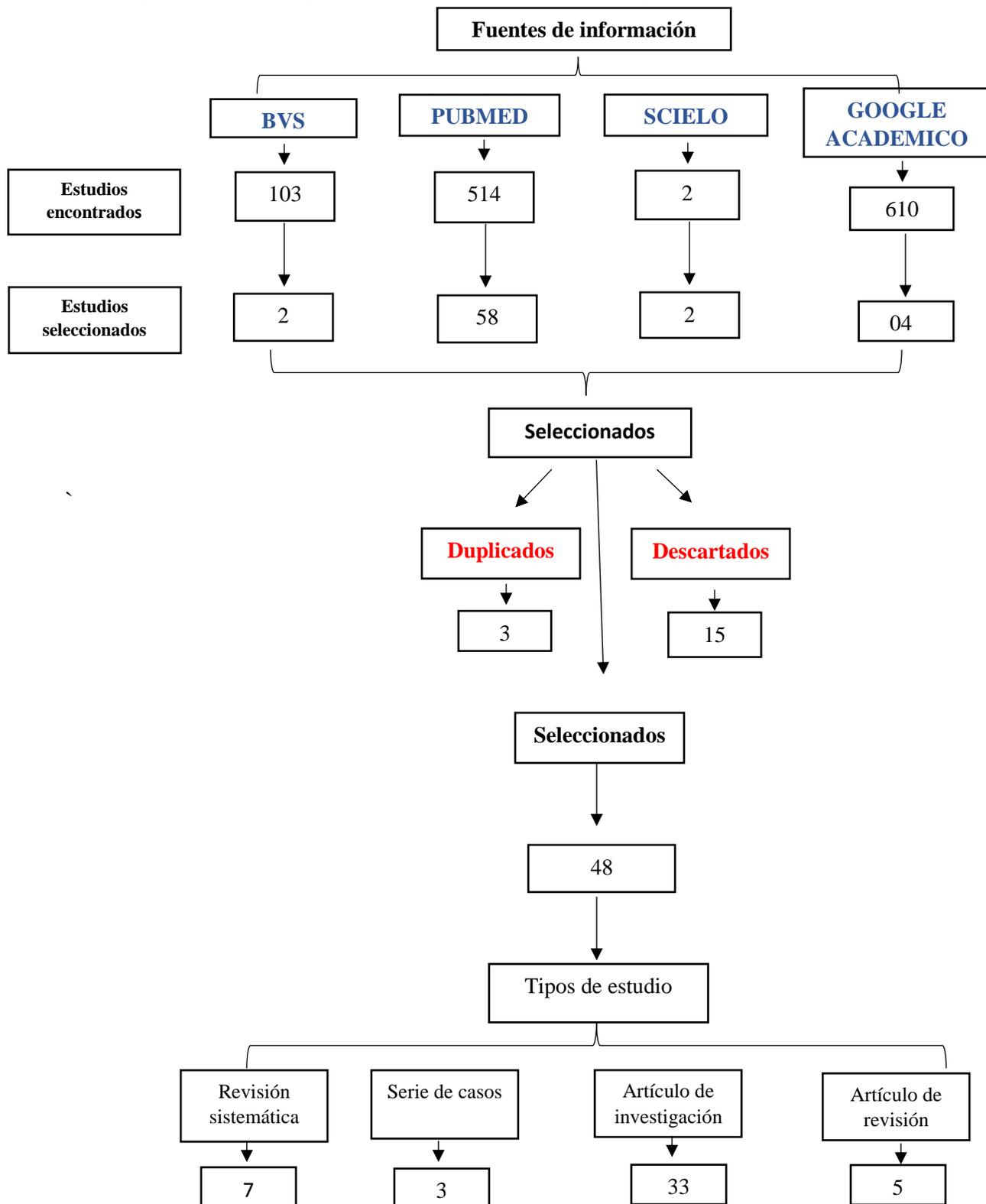
Posteriormente, cada investigador realizó una lectura profunda para la selección de información de alta relevancia para la realización de una síntesis. Finalmente, se procedió a interpretar los datos para la realización de la estrategia de análisis, y se procedió a la búsqueda detallada de los estudios, todo con el fin de buscar patrones para poder categorizar información y mostrar los resultados de una manera más clara y detallada.

RESULTADOS

Descripción de los estudios

Mediante la búsqueda electrónica se encontraron 1 227 posibles artículos, de los cuales se seleccionaron 66 artículos según la relación de su título con el objetivo de la investigación. Posteriormente se excluyeron 13 artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión, estableciendo como corpus de la investigación 48 artículos con un total de 1 684 participantes.

El diagrama 1. Descripción de los resultados de la búsqueda



Posología, vehículo y tiempo de administración de los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad periodontal

Con base en la evidencia obtenida se puede determinar que los probióticos son utilizados como coadyuvantes en las enfermedades periodontales evitando la intervención quirúrgica, no obstante, existen varias cepas de probióticos utilizados para tal fin, pero los más utilizados son las cepas del grupo *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*; sin embargo, en la actualidad no se ha podido determinar la posología, vehículo y tiempo de administración de las diferentes cepas probióticas en pacientes con enfermedades periodontales. A continuación, se presenta la categorización de los resultados.

Cepa probiótica Lactobacillus reuteri

El interés particular del uso de los probióticos *Lactobacillus reuteri* como suplementos en el tratamiento de enfermedades periodontales, una revisión sistemática encontró evidencia que respalda la eficacia de *Lactobacillus reuteri* en términos de reducción en el sangrado al sondaje (BOP), y profundidad del bolsillo de sondeo (PPD), y ganancia en el nivel de apego clínico (CAL); al menos a corto plazo⁶.

Estudios in-vitro de células epiteliales humanas utilizaron *Lactobacillus reuteri* vivos para analizar los efectos inmunológicos de los probióticos encontraron que *L. reuteri* fue capaz de bloquear la secreción de IL-8 pro inflamatoria. Esta puede ser la prueba de que este probiótico sirva para la lucha contra la inflamación en la cavidad bucal⁷.

- **Posología, vehículo y tiempo**

Los probióticos consistían en una dosis de administración de 1×10^8 UFC⁸. Para cada una de las cepas^(7, 9, 10, 12, 14, 15, 17,18, 20). Los pacientes iniciaron la ingesta de pastilla o tabletas de probiótico después de la última sesión de control de tratamiento de la enfermedad periodontal^(7,10,12,14,15,17,18,19, 20). Suplemento dietético en forma de probiótico en tabletas de succión de bacterias, que contienen cepas de *L. reuteri* que produce peróxido de hidrógeno induce en la mayoría de los pacientes con periodontitis crónica una reducción significativa de la respuesta y la mejora de las citosinas pro inflamatorias de parámetros clínicos (OSE, PPD, CAL)^(11,20), gomas de mascar que contienen dos cepas de *Lactobacillus reuteri*: ATCC 55730 y ATCC PTA 5289⁹. Tabletadas y goma de mascar administradas a los pacientes 2 veces diariamente^(7, 9, 10, 12, 15, 18, 20).

Tabla 2. Cepa probiótica *Lactobacillus reuteri*

CITA	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	GRUPOS	RESULTADOS
6	Ensayo Clínico.	Se calculó un tamaño de muestra de 46, 23 sujetos en cada grupo.	56 participantes que requieren terapia periodontal no quirúrgica y se dividieron en grupos de prueba y control	No hubo diferencias entre grupos estadísticamente significativas en ningún resultado en ningún momento.
7	Revisión sistemática.	28 pacientes diagnosticados con periodontitis	Se dividieron en dos grupos, Ambos grupos recibieron tratamiento periodontal de pulido y alisado radicular (PAR).	Se observaron diferencias significativas intergrupales para los parámetros profundidad al sondaje, índice de placa, índice de sangrado en todos los seguimientos
8	Ensayo Clínico.	42 participantes saludables con moderados niveles de inflamación gingival.	Grupo A/P se le dio un chicle activo y uno de placebo diariamente, al grupo A/A se le dieron dos chicles activos y al grupo P/P dos chicles de placebo.	BOP mejoró y el volumen de GCF disminuyó en todos los grupos durante el período e masticación, pero los resultados fueron estadísticamente significativos
9	Ensayo Clínico.	39 pacientes de periodontitis previamente tratados sin cirugía.	Entre ellos había 20 participantes del grupo de probióticos y 19 participantes del grupo de control.	Los productos probióticos no tienen influencia en el conteo microbiológico de los periodontos patógenos.
10	Ensayo Clínico.	38 participantes con periodontitis crónica moderada.	Un grupo de 24 pacientes en los que se realizó un tratamiento con bacterias probióticas. Los 14 pacientes restantes con placebo.	Se demostró una reducción del 20% del índice evaluado en la examinación de SBI.
11	Ensayo clínico.	30 pacientes (19 hombres y 11 mujeres)	Se dividieron en dos cuadrantes (derecho o izquierdo) fueron tratados con SRP mientras que en los dos cuadrantes restantes se dejaron sin tratar.	Se redujeron significativamente en todas las modalidades de tratamiento.
12	Ensayo clínico.	30 pacientes con periodontitis crónica.	Se dividieron en 2 grupos El grupo de prueba recibió escala y cepillado de raíces (SRP) y pastillas que contiene probióticos. Grupo de control recibió pastillas SRP y placebo.	Se encontró que los niveles disminuidos de GCF MMP-8 y los niveles aumentados de TIMP-1 Ser significativo hasta el día 180.
13	Ensayo clínico.	30 sujetos en orden aleatorio.	El grupo test recibió una tableta por día de la cepa probiótica <i>Lactobacillus reuteri</i> (dosis $2 \times 10^{(8)}$ UFC por día), el grupo control	Todos los pacientes completaron el estudio y cumplieron con los requerimientos, no se presentaron efectos adversos.

			recibió las mismas tabletas pero sin bacterias vivas.	
14	Ensayo clínico	40 pacientes sanos con periodontitis crónica.	El grupo I recibió escalado y alisado radicular (SRP) más <i>L. reuteri</i> que contiene pastillas y el Grupo II recibieron SRP más placebo.	Hubo una reducción significativa en la EP se observó en ambos tratamientos Grupos.
15	Revisión sistemática y metanálisis.	153 Estudios	Terapia de raspado y alisado radicular (SRP) en comparación con SRP solo o en combinación con placebo en el tratamiento de la periodontitis crónica (PC).	Los resultados fueron significativos cuando se estratificó para bolsillos.
16	Ensayo clínico.	40 Sujetos con gingivitis.	Se dividieron en dos grupos de 20 pacientes (prueba o placebo).	No hubo cambios significativos entre y dentro de los grupos en las variables clínicas.
17	Ensayo clínico.	30 pacientes con periodontitis crónica.	Se dividieron en dos grupos de 15 pacientes uno de prueba y otro de control.	En la semana 12, todos los parámetros clínicos se redujeron significativamente en ambos Grupos
18	Revisión sistemática.	101 estudios.	Determinar la efectividad del probiótico <i>L. reuteri</i> como terapia coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad gingival y periodontal.	Solo 13 cumplían con los criterios de inclusión.
19	Ensayo clínico.	36 pacientes.	El grupo de prueba recibió IPT+ que contiene probióticos suplementos alimenticios, mientras que el grupo control recibió placebo IPT+.	Las reducciones significativas en el volumen de GCF y los niveles de NO de GCF fueron detectado en cada grupo después de los tratamientos
20	Ensayo clínico	45 mujeres embarazadas.	(24 pruebas / 21 placebo) con embarazo y gingivitis en el tercer trimestre del embarazo.	En la reevaluación, GI promedio y PII promedio del grupo de prueba Ambos fueron significativamente más bajos que en el grupo placebo.

Cepa probiótica Lactobacillus rhamnosus

Es una de las cepas probióticas ampliamente investigadas, aporta varios beneficios y efectos debido a su capacidad antimicrobiana que proporciona un nuevo enfoque terapéutico para la prevención de enfermedades infecciosas ^(21,22). Por otra parte esta cepa probiótica tiene la capacidad de inhibir el crecimiento de periodontos patógenos a través de bacteriocinas, así mismo, su resistencia al estrés medioambiental, su efecto inmunomodulador y su incapacidad para influenciar la ácido genicidad de la placa supra gingival. Los modos, dosificación y

frecuencia de administración también pueden afectar los resultados del tratamiento, aunque los motivos subyacentes aún no están dilucidados^(23,24). Basados en la combinación de *L. rhamnosus* y *B. lactis*, hay un estudio recientemente del impacto de esta combinación de probióticos en la placa dental, inflamación gingival y microbioma oral en adultos saludables. Se observó una mejora en la salud gingival en su muestra que eran estudiantes finlandeses de odontología con excelente salud oral y buenos hábitos alimenticios²⁵.

- **Posología, vehículo y tiempo**

80g de yogurt de leche bovina fermentada con *Lactobacillus rhamnosus* L8020²²; sobre de cepa probiótica de *Lactobacillus rhamnosus* SP1 (2×10^7 unidad formadora de colonia (UFC)/día)²³. Todos los pacientes requieren el consumo de un yogurt asignado después del desayuno²². Sobre de cepa probiótica diluido en 150ml de agua^(23,24). Yogurt después del desayuno por 90 días²²; un sobre de cepa probiótica diluido en 150 ml de agua por 3 meses, comenzando después de la última sesión de raspado y alisado radicular^(23,24). La goma de mascar posee un peso de 1.2 g y contiene 42 % xilitol, 18 % sorbitol y 5 % de maltitol. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en dos grupos. (Grupos 1 y 2): ambos grupos usaron la misma masticación de entrada goma de mascar durante 4 semanas antes de que comience el período de prueba, la cantidad diaria de probióticos fue aproximadamente 2×10^9 células para *LGG* y *BB-12* cada una²⁵.

Tabla 3. Cepa probiótica *Lactobacillus rhamnosus*

CITA	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	GRUPOS	RESULTADOS
21	Ensayo Clínico.	108 niños, en edades comprendidas de 13-15 años.	Estaban divididos en dos grupos: probióticos (n = 54) y placebo (n = 54). Ambos grupos recibieron dos pastillas con probióticos o placebo.	Se observó una reducción de índice gingival (G.I) en el grupo probiótico comparado con el grupo placebo.
22	Ensayo Clínico.	28 participantes con periodontitis crónica.	14 en el grupo experimental y 14 en el grupo control.	Ambos grupos mejoraron sus parámetros clínicos en todos los tiempos evaluados.
23	Ensayo Clínico.	23 participantes con un rango de 20-45 años siendo la edad promedio 33,2.	Los pacientes fueron asignados al azar a un grupo de yogur L8020 (n=12) o a un grupo de yogur con placebo (n=11).	El puntaje GI también disminuyó durante el estudio, con tendencia a una mayor disminución en el grupo de prueba.
24	Ensayo clínico	47 pacientes en orden aleatorio.	16 en el grupo de probióticos, 16 en el grupo de antibióticos y 15 en el grupo de placebo.	No se observaron problemas de cumplimiento, todos los pacientes siguieron el protocolo del estudio
25	Ensayo Clínico	62 pacientes, 55 mujeres y 7 hombres	Los sujetos fueron divididos al azar en dos grupos: grupo 1 con una edad media (SD) de 24,6 (2,7) años (3 hombres, 28 mujeres), y grupo 2 con una edad media (SD) de 24,0 (3,0) años (4 hombres, 27 mujeres).	Los valores medios del índice de placa (PI) y el índice gingival (GI) disminuyeron significativamente en el grupo probiótico mientras que no se observó ningún cambio en el grupo de control.

Cepa probiótica Lactobacillus salivarius

Lactobacillus salivarius tiene una significativa capacidad de producir compuestos antibacterianos que puede ser apropiado para su aplicación en el manejo periodontal enfermedades²⁶. La cepa de *L. salivarius WB21* como probiótico, que fue criado selectivamente de *L. salivarius WB1004* por un tratamiento de pH bajo (PH 1.2) para ejercer un efecto probiótico en el tracto gastrointestinal. Esta cepa es resistente al ácido gástrico y nominado como bacterias probióticas candidatas. Las bacterias pueden producir diferentes componentes antimicrobianos que incluyen ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, sustancias de bajo peso molecular antimicrobianos, bacteriocinas, e inhibidores de adhesión. Estos componentes antimicrobianos .También deberían ser eficaces en la inhibición de las bacterias periodontopáticas. *L. salivarius WB21* podría reducir los niveles de bacterias periodontopáticas en la cavidad bucal^(27, 28,29).

- **Posología, vehículo y tiempo**

L. salivarius NK02 se probó a un nivel de dosis de 108 UFC / ml⁻¹ ²⁸. *L. salivarius WB21* con xilitol 2.01 x 10⁹ UFC / día y 840 mg / día, respectivamente^(27,29). Enjuague bucal eficaz para el tratamiento de periodontitis con *L. salivarius NK02*²⁸ y Tabletas que contienen *L. salivarius WB21* con xilitol^(27, 28, 29). Se administraron enjuagues bucales a los pacientes, y se les pidió que lo usaran durante 28 días 20ml de enjuague bucal después de cepillarse los dientes²⁶. Tres veces al día durante 8 semanas^(27, 28, 29).

Tabla 4. Cepa probiótica *Lactobacillus salivarius*

CITA	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	GRUPOS	RESULTADOS
26	Ensayo clínico.	90 pacientes (45 Femenino y 45 masculino)	Los pacientes fueron tratados en dos grupos de control y prueba utilizando escalado y alisado radicular (SRP) + placebo y escalado y alisado radicular (SRP) + probiótico, respectivamente.	El tratamiento probiótico SRP + condujo a una disminución significativa de índice gingival.
27	Ensayo clínico.	66 Pacientes	El grupo de prueba (n =34) recibió 2,01 × 10 ⁹ UFC/día de <i>Lactobacillus salivarius WB21</i> y xilitol en comprimidos; el grupo de control (n =32) recibió placebo con xilitol.	El análisis mostró que se obtuvieron probabilidades significativamente más altas para la reducción de <i>Tannerella forsitia</i> en la placa subgingival.
28	Ensayo Experimental.	No tiene pacientes.	No tiene grupos.	<i>Lactobacillus salivarius WB21</i> mostró inhibición dependiente de la concentración del crecimiento de <i>S. mutans</i> .
29	Ensayo clínico.	67 pacientes	Todos los sujetos fueron asignado a uno de los dos grupos de placebo y control de manera aleatoria, por género, edad y tabaquismo	Los parámetros clínicos periodontales mejoraron en ambos grupos después de una intervención de 8 semanas.

Cepa probiótica Lactobacillus casei (Lactobacillus spp)

Se investigó el tratamiento con *L. casei (L. casei)* administrado en la leche para determinar su efectividad³⁰. Varias cepas de lactobacillus, incluidos *L. casei* y *L. salivarius*, tienen actividad antimicrobiana en la mayoría de los patógenos orales y la mayoría de los lactobacillus suprimieron el crecimiento de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* y *S. mutans*^(31,32, 33). Recientemente se ha demostrado que *Lactobacillus spp*. Capaz de la producción de H₂O₂, puede ser importante en la prevención contra el progreso de periodontitis crónica³⁴.

- **Posología, vehículo y tiempo**

Concentración de 10⁸ UFC /ml de la cepa *Shirota* de *L. casei*^(30,34). Leche probiótica contenía una botella de 6.5 mil millones / 65 ml^(30,33, 34). La bebida probiótica una vez al día durante 1 mes^(30, 33,34).

Tabla 5. Cepa probiótica *Lactobacillus casei*

CITA	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	GRUPOS	RESULTADOS
30	Revisión sistemática y metaanálisis.	14 Estudios.	Evaluar la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la periodontitis crónica.	Se observó heterogeneidad significativa para PPD reducción y ganancia de CAL.
31	Revisión sistemática.	100 Estudios.	Determinar los efectos. De probióticos en prevención y / o tratamiento de periodontal Enfermedades.	Los probióticos han demostrado pequeños beneficios sobre el índice de placa y la inflamación gingival.
32	Ensayo clínico.	42 participantes.	Se dividieron en dos grupos de 21 pacientes uno de prueba y otro de control.	De las tres bacterias periodonto pática seleccionadas, se mostró reducciones altamente significativas en los niveles bacterianos a intervalos de 1 mes y 2 meses.
33	Estudio piloto.	50 pacientes	Se dividieron en dos grupos de 25 pacientes, el grupo de prueba bebió una bebida probiótica una vez al día; el grupo de control no recibió ningún producto para beber.	Hubo un aumento significativo de la actividad de MPO en el grupo de control; ambos grupos fueron diferentes Al final del estudio (p50.014).
34	Ensayo clínico.	43 pacientes.	Se dividieron en 3 grupos, 14 pacientes con PC moderada (grupo 1) y 14 pacientes con PC severa (grupo 2). Grupo de control (grupo 3) incluido 15 individuos con gingivitis.	Análisis de la manifestación de <i>Lactobacillus</i> en el grupo control y en el grupo con PC moderada en la mayoría de las personas.

Cepa probiótica Bifidobacterium animalis

Bifidobacterium animalis puede tener un efecto positivo sobre la acumulación de placa y los parámetros inflamatorios gingivales después de abstenerse de la higiene en prácticas orales³⁵. *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (*B. lactis*) *HN019* probiótico tiene parámetros periodontales clínicos significativamente mejorados, patógenos periodontales reducidos más efectivamente, y redujo los niveles de citocinas pro inflamatorias en el fluido crevicular gingival³⁶. Las *bifidobacterium* eran comunes en el cavidad oral humana, aunque no predominaban. Las frecuencias de aparición de bifidobacterias fueron 80%, 63% y 64% en el grupo joven, oralmente sano, el grupo de periodontitis y el grupo bien mantenido respectivamente^(37, 38,39).

- **Posología, vehículo y tiempo**

Los participantes recibieron 110 g de yogur natural probiótico que contenía $\geq 10^8$ unidades formadoras de colonias (UFC/ g) de *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* *DN-173010*³⁵. Las pastillas tenían 10^9 Unidades formadoras de colonias (UFC) de *B.lactis* *HN019*³⁶. El yogur probiótico experimental contenía *Bifidobacterium* *DN-173010* (7×10^7 ufc / g)³⁹. Consumo de yogur que contiene al menos 10^8 ufc / g *B. animalis* subsp. *Lactis*³⁵. Los pacientes recibieron pastillas que contenían 10 mg de probiótico³⁶. Los sujetos consumieron 200 g de yogurt por día que contenía ya sea bacterias probióticas³⁹. Yogur natural probiótico con una administración de una vez al día por 28 días³⁵. La terapia probiótica como complemento de SRP promovió beneficios adicionales en las evaluaciones a los 30 y 90 días postoperatorios³⁶. Período de 4 semanas de consumo de yogur probiótico una vez al día³⁹.

Tabla 6. Cepa probiótica *Bifidobacterium animalis*

CITA	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	GRUPOS	RESULTADOS
35	Ensayo clínico.	51 pacientes.	Cada paciente fue numerado secuencialmente (1-51) y mientras tanto codificado como 1 (prueba) o 2 (control).	Se pudo ver una disminución de placa inferior y gingivitis puntajes, menos sangrado al sondear, menos aumento en el volumen de GCF.
36	Ensayo clínico.	41 pacientes.	Todos los pacientes fueron asignados al azar a un grupo de Prueba (SRP + Probiótico, n = 20) o Control (SRP + Placebo, n = 21).	El grupo de prueba presentó una disminución en la profundidad de la sonda y una clínica ganancia de apego significativamente mayor que la del grupo de control a los 90 días.
37	Ensayo clínico.	46 pacientes.	16 sujetos jóvenes, oralmente sanos (edad media \pm desviación estándar: 21,0 \pm 2,0 y), 16 pacientes con periodontitis (51,6 \pm 13,8 y), y 14 antiguos pacientes con periodontitis bien mantenidos (60,2 \pm 9,6 y).	En contraste, de cuatro <i>Bifidobacterium</i> especies, <i>B. adolescentis</i> fue específicamente (P <0:05) prevalente en sujetos jóvenes sanos comparado con los otros dos grupos.
38	Revision sistematica y metaanálisis	279 estudios	Evaluar la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la gingivitis.	Todos los estudios mostraron que la administración de probióticos fue efectiva en el tratamiento de la gingivitis en el seguimiento.
39	Ensayo clínico	21 pacientes	Los resultados finales fueron basado en 21 adultos jóvenes (10 F y 11 M)	Se registró una reducción estadísticamente significativa (p<0.05) de <i>streptococci mutans salivales</i> después del yogur probiótico consumo, que contrastaba con los controles.

Combinación de la Bacteria Streptococcus con distintas cepas probióticas

Se investigó la influencia de *Streptococcus* que contienen probióticos como un complemento a la terapia periodontal gingival para el raspado y alisado radicular (SRP) ⁴⁰. La mezcla de *Streptococcus* con *lactobacillus* han demostrado recientemente niveles elevados en la saliva de *lactobacillus* pero no *Streptococcus mutans*. Sus hallazgos indican que puede haber un efecto sistémico y que tiene un contacto directo entre las bacterias probióticas y la oral⁴¹.

Se investigó el efecto de una combinación con suplemento del xilitol y bacterias probióticas con los niveles de *streptococcus mutans salivary* y *lactobacillus* ⁴². Descubrimos que los probióticos, sobre todo las bifidobacterias, reducen significativamente el número de *SM* independientemente de si se utilizaron variables dicotómicas o continuas ⁴³. La combinación de *L. rhamnosus SP-1* y

la especie *Streptococcus* no mejoraron los parámetros clínicos de la enfermedad periodontal en los cohortes de pacientes específicos ⁴⁴.

- **Posología, vehículo y tiempo**

Se agregaron (al menos 10^8 UFC de cada cepa / tableta) ⁴⁰. Los sujetos bebieron 200 ml de agua través de un sorbete preparado que contiene *L. reuteri ATCC 55730* (mínimo 10^8 UFC / SORBETE) ⁴¹. Las encías probióticas contenían dos cepas de *L. reuteri ATCC 55730* a una dosis de 1×10^8 UFC / goma y *ATCCPTA 5289* a una dosis de 1×10^8 UFC / goma), y cada gránulo de la goma de xilitol contenía ≈ 1.0 g de xilitol como un solo edulcorante ⁴². Después del cepillado radicular, los pacientes usaron ya sea un placebo o una tableta probiótica ⁴⁰. Sorbete probiótico experimental consistió en una tele-membrana de polipropileno con una gotita de aceite que contiene *L. reuteri ATCC 55730* unido a su parte interna ⁴¹. Consumo de una goma de mascar con bacterias probióticas tres veces al día ⁴². Los participantes del grupo probiótico se les suministró una tableta probiótica la cual se disolvía en la lengua dos veces al día por 3 meses ⁴⁰. Reducción de *Streptococcus mutans salivary* fue registrado después de 3 semanas ⁴¹. Se tomaron las encías tres veces al día. Después de las comidas, y el período de intervención fue de 3 semanas ⁴².

Tabla 7. Combinación de la Bacteria *Streptococcus* con distintas cepas probióticas

CITA	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	GRUPOS	RESULTADOS
40	Ensayo clínico	48 pacientes con periodontitis	Se dividieron en dos grupos de 24 pacientes uno de prueba y otro de control.	No se pudieron detectar diferencias significativas entre grupos en ningún momento.
41	Ensayo clínico.	120 pacientes.	Los sujetos fueron asignados al azar a cuatro grupos de igual tamaño: el grupo A, grupo B, grupo C y grupo D.	Una reducción estadísticamente significativa de los niveles de <i>Streptococcus mutans salivary</i> . Se registró después de la ingestión de la bacteria probiótica.
42	Ensayo clínico.	80 pacientes.	Fueron asignados al azar a uno de los cuatro grupos de estudio paralelos: A, grupo de goma probiótica; B, grupo de goma de xilitol; C, grupo de goma probiótica + xilitol; y D, grupo de goma placebo.	No se demostraron alteraciones de la LB salival en cualquier grupo
43	Revisión sistemática.	50 Estudios.	Evaluar los ensayos que evalúan los probióticos para el manejo de la caries y la enfermedad periodontal.	Los datos fueron cuantitativamente insuficientes para concluyentes hallazgos y el riesgo de sesgo fue alto.
44	Revisión sistemática.	12 Estudios.	Evidencia clínica sobre la eficacia de la terapia con probióticos en el manejo periodontitis crónica.	Mejoraron los signos clínicos reconocidos de enfermedades crónicas y periodontitis agresiva.

Cepa probiótica Bacillus subtilis

Dado que *Bacillus subtilis* puede proporcionar cierta protección contra infecciones causadas por patógenos orales, el efecto de la boca se examinó el enjuague con *E-300* para pacientes con periodontitis como producto probiótico y *E-300* tiene la capacidad de controlar la periodontitis crónica o aguda, puede usarse para el tratamiento con implantitis, y tiene un efecto sobre la enfermedad de la mucosa oral⁴⁵. La combinación de *L. rhamnosus* y *B. subtilis* mostró una significativa mejora a 1 mes de tratamiento para la enfermedad periodontal⁴⁶.

- **Posología, vehículo y tiempo**

E-300 contiene 0,9 g / 100 ml de *Bacillus subtilis*⁴⁵. Enjuague bucal de la extracción *300E* (que contiene *Bacillus subtilis: E-300*)⁴⁵. Después del tratamiento periodontal inicial, se enjuagó la boca con tres gotas (0.1 ml) de *E-300* en agua (20 ml) durante 20 segundos cada mañana y tarde durante 1 mes⁴⁵.

Tabla 8. Cepa probiótica *Bacillus subtilis*

CITA	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	GRUPO	RESULTADOS
45	Ensayo clínico.	54 Pacientes.	Se dividieron en dos grupos de 27 pacientes, a un grupo se administró E-300 y al otro NG.	El índice gingival también tuvo mejoría, mientras que sondeó la profundidad del bolsillo y el sangrado al sondaje mostraron pequeñas mejoras
46	Revisión sistemática.	25 Estudios.	Determinar si la administración de probióticos produjo un beneficio clínico duradero en el tratamiento de la enfermedad periodontal.	La mayoría de los estudios revisados mostró solo un beneficio a corto plazo con respecto a la reducción de la inflamación gingival y la reducción de la profundidad de sondeo.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación fue determinar la posología, vehículo y tiempo de administración de los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad periodontal, con base en una revisión sistemática de la literatura.

Los probióticos son cepas bacterianas usadas actualmente para tratar diferentes tipos de patologías en humanos, en cavidad bucal, le han dado uso particular como alternativa de tratamiento de enfermedades periodontales. Debido a la necesidad crítica de establecer una buena salud periodontal para lograr una buena salud sistémica, es de suma importancia y los probióticos son una opción prometedora, segura, natural y sin efectos secundarios evidenciados hasta el momento. Estas bacterias amigables como lo son los probióticos, luchan como nano soldados contra las enfermedades periodontales ¹⁴.

Dentro las limitaciones de la investigación destacan el enfoque de los artículos de probióticos en enfermedades gastrointestinales y sus prácticas en animales lo cual limitaba la búsqueda, además no hay revisiones sistemáticas que se enfoquen en la posología, vehículo y tiempo de administración, sin embargo dentro de las fortalezas se encontró ensayos clínicos en inglés que cumplieron con todos los criterios de inclusión, dando respuesta a los objetivos de la presente revisión sistemática.

La comparación de los estudios considerados con las (7) revisiones sistemáticas y los (30) ensayos clínicos utilizados, de los cuales 6 habla solo de *Lactobacillus reuteri*, otros 4 de *Lactobacillus rhamnosus*, 2 de *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus rhamnosus*, 5 de *Lactobacillus salivarius*, mientras otros 4 de *Lactobacillus casei*, 5 de *Bifidobacterium animalis*, 5 de *Streptococcus* en combinación con probióticos y por último 2 de *Bacillus subtilis*.

Adicionalmente, su mayoría se exponen en inglés a diferencia de esta revisión sistemática que determina la dosis, vehículo y tiempo de administración de los probióticos en español. Cabe destacar, que no se encontró ninguna revisión sistemática semejante a este estudio ya que los estudios encontrados no se enfocan en el objetivo ya descrito.

Se encontró en los ensayos clínicos analizados que el uso de probióticos proporciona una disminución significativa en una moderación leve de la inflamación gingival, reducción del índice gingival, disminución del índice de placa, periodontitis crónica, mucositis, periimplantitis, y gingivitis.

Es importante destacar que la investigación arrojó diferentes tipos de posología, vehículo y tiempo de administración según la cepa probiótica utilizada, con base en los resultados obtenidos de los estudios experimentales y revisiones sistemáticas, siendo el *Lactobacillus reuteri*, la cepa probiótica más utilizada en cavidad bucal. ^(20, 21, 22, 24)

Seguidamente, el *Lactobacillus rhamnosus* es otra de las cepas probióticas que destacan en los tratamientos innovadores para tratar enfermedades periodontales. (3, 12) Así mismo, el *Bifidobacterium lactis* junto con el *Lactobacillus rhamnosus* proporcionan una disminución significativa en la inflamación gingival. Otra cepa como, el *Lactobacillus salivarius*, mostró la capacidad de producir compuestos antibacterianos que puede ser apropiado para el manejo de enfermedades periodontales. Recientemente, el *Lactobacillus casei*, ha demostrado que es capaz de producir H₂O₂, y puede ser importante en la prevención contra el progreso de la periodontitis crónica.³⁴

Por otra parte, las *Bifidobacterium animalis* eran comunes en el cavidad oral humana, aunque no predominaban. Las frecuencias de aparición de bifidobacterias fueron 80%, 63% y 64% en el grupo joven, oralmente sano, el grupo de periodontitis y el grupo bien mantenido respectivamente.³⁷ Cabe destacar que, la combinación de *L. rhamnosus* SP-1 y la especie *Streptococcus* no mejoraron los parámetros clínicos de la enfermedad periodontal en los cohortes de pacientes específicos.⁴⁴ Finalmente, el *Bacillus subtilis* E-300 tiene la capacidad de controlar la periodontitis crónica o aguda, puede usarse para el tratamiento con implantitis, y tiene un efecto sobre la enfermedad de la mucosa oral⁴⁵. La combinación de *L. rhamnosus* y *B. subtilis* mostró una significativa mejora a 1 mes de tratamiento para la enfermedad periodontal⁴⁶.

Según los estudios encontrados, Hojo, K el cual comenta que “Aunque estos enfoques sugieren que *Lactobacillus* y las especies o cepas de *Bifidobacterium* pueden provocar mejora dental, la información disponible es limitada. En particular, no hay evidencia de que las especies de lactobacilos y bifidobacterias, presentes de forma natural en la cavidad oral están asociados con la salud periodontal.”¹⁷

Con base a los resultados de esta investigación se logró determinar la posología, vehículo y tiempo de administración de los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad periodontal, considerándolos importantes para el manejo de patologías como, periodontitis crónica, gingivitis y periimplantitis, ya que pueden disminuir el requerimiento de una intervención quirúrgica en la mayoría de los casos.

CONCLUSIONES

- Conocer la posología, vehículo y tiempo de administración correcta de los probióticos en los tratamientos odontológicos como coadyuvantes no quirúrgicos en las enfermedades periodontales es de vital importancia para contrarrestar las mismas con eficacia.
- Entre las cepas probióticas antes mencionadas en cavidad bucal, las más utilizadas en enfermedades periodontales fueron las del grupo *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis* en combinación con *Lactobacillus rhamnosus*.

- Los probióticos *Lactobacillus reuteri* en su presentación de tabletas, y *Lactobacillus rhamnosus* en polvo y *Bifidobacterium lactis* en combinación con *Lactobacillus rhamnosus* en gomas de mascar fueron los vehículos más comunes en las enfermedades periodontales.
- La posología en *Lactobacillus reuteri* es de 1 x 10⁸ UFC, *Lactobacillus rhamnosus* es de (2x10⁷) unidad formadora de colonia (UFC)/día), *Bifidobacterium lactis* en combinación con *Lactobacillus rhamnosus* que contiene 42 % xilitol, 18 % sorbitol y 5 % de maltitol.
- El tiempo de tratamiento promedio de los probióticos fue de 4 a 12 semanas 1 vez al día, sin embargo en presentaciones como yogures es administrada en un intervalo de 90 días.

RECOMENDACIONES

- Se sugiere realizar estudios sobre determinar posología, vehículo y tiempo de administración para cada enfermedad periodontal.
- Se propone estudiar más sobre la posología de la combinación de *Bifidobacterium lactis* con *Lactobacillus rhamnosus* y *Streptococcus* en combinación con probióticos en la inflamación gingival.
- Con base a los resultados obtenidos se sugiere que los odontólogos implementen el uso complementario de cepas probióticas como coadyuvantes no invasivos en las enfermedades periodontales.

REFERENCIAS

1. Food Schlundt J. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria 2001 [citado 16 Jul 2019]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.
2. Flichy Fernández, A.; Ata Ali, A.; Alegre Domingo, T.; Candel Martí, E.; Ata Ali, F.; Palacio, J.; Peñarrocha Diago, M. The effect of orally administered probiotic *Lactobacillus reuteri* containing tablets in periimplant mucositis: a double blind randomized controlled trial. *Journal of Periodontal Research* [Internet]. 2015; [citado 16 Jul 2019] 50(6): 775-785. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jre.12264>.
3. Morales, A; Carvajal, P; Silva, N; Hernández, M; Godoy, C; Rodríguez, 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 [Internet]. 2016; [citado 17 Jul 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26944407>
4. Morales, A.; Bravo, J.; Baeza, M.; Werlinger, F.; Gamonal, J. Las enfermedades periodontales como enfermedades crónicas no transmisibles: cambios en los paradigmas. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral* [Internet]. 2016; [citado 16 Jul 2019] 9(2):203-207. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0718539116300362>.
5. Reid, G.; Jass, J.; Sebulsky, M.; McCormick, J. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin. Microbiol. Rev* [Internet]. 2003; [citado 16 Jul 2019] 16: 658-672. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC207122/>.
6. Pelekos, G; Acharya, A; Leung W.K; Mcgrath, C. A double-blind, paralleled-arm, placebo-controlled, randomized clinical trial of the effectiveness of probiotics as an adjunct in periodontal care. *J Clin Periodontol* [Internet] 2019; [citado 08 Oct 2019] 46 (12): 1217-1227. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31479530>.
7. G Javier Báez Vilches. Efecto clínico de uso de probiótico oral en conjunto con terapia periodontal no quirúrgica en pacientes con periodontitis crónica. ensayo clínico

- aleatorizado, enmascarado y controlado por placebo. [Internet] 2015. [citado 08 Oct 2019]. Disponible en: <https://mantencion.uchile.cl/>.
8. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksén-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand*. [Internet] 2009. [citado 08 Oct 2019]. ; 67(1):19-24. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016350802516170?journalCode=iode20>
 9. Laleman I, Pauwels M, Marc Q, Teughels. A dual strain *Lactobacilli, reuteri* probiotic improves the treatment of residual pockets: a randomized controlled-clinical trial. *J Clin Periodontol*. [Internet] 2019. [citado 08 Oct 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31520543>.
 10. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiński TM. 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 (Warsz)* [Internet] 2014. [Citado 08 Oct 2019] 62(6):495-500. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450969/>.
 11. Vivekananda, M; Vandana, K; Bhat, K. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. [Internet] 2010; [citado 28 Oct 2019] 2:1, 5344 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523225>
 12. İnce, G; Gürsoy, H; Dirikan İpçi, S; Cakar, G; Emekli-Alturfan, E; Yılmaz, S. Clinical and Biochemical Evaluation of *Lactobacillus Reuteri* Containing Lozenges as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. [Internet]. 2015; [citado 29 Oct 2019] 140612. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25741580>
 13. Bravo, J; Morales, A; Lefimil, C; Galaz, C; Gamonal, J. Efectos clínicos de *Lactobacillus reuteri* en el tratamiento de la gingivitis: Ensayo clínico aleatorizado controlado. [Internet]. 2018; [citado 30 Oct 2019] 11(1); 32-35. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072018000100032

14. Tekce , M; Ince, G; Gursoy, H; Dirikan 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. [Internet]. 2015; [citado 30 Oct 2019] 42: 363–372. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25728888>
15. Martin-Cabezas, R; Davideau, J-L; Tenenbaum, H; Huck, O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. [Internet]. 2016; [citado 30 Oct 2019] 43: 520–530. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970230>
16. Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marin MJ, Sánchez-Beltrán MC, Llama-Palacio A, Sanz M. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. [Internet]. 2012 [citado 30 Oct 2019] 1600-051X.2012.01914.x. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22694350>
17. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. [Internet]. 2013 [citado 30 Oct 2019] 40: 1025–1035. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164569>
18. Gutiérrez, R; Lunini, P; Goyoneche, P. *Lactobacillus reuteri* como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad gingival y periodontal. Revisión sistemática de la literatura. [Internet]. 2019 [citado 31 Oct 2019] 8(1): 105-121. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/rvio/article/view/15634>
19. Ince Kuka, G; Gursoy, H; Emekli-Alturfan, E; Veli Ustundag, U; Kuru, B. Evaluation of nitric oxide levels in chronic periodontitis patients treated with initial periodontal therapy and probiotic food supplements: a double blind, randomized controlled clinical trial. [Internet]. 2019 [citado 31 Oct 2019] 33:1, 974-979. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13102818.2019.1632740>
20. 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. [Internet]. 2016 [citado 31 Oct 2019] 43: 948–954. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27461133>

21. Alanzi, S. Honkala, E. Honkala, A. Varghese, M. Tolvanen, E. Söderling Effect of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on gingival health, dental plaque, and periodontopathogens in adolescents: a randomised placebocontrolled clinical trial. *J Clin Periodontol* [Internet] 2018; [citado 08 Oct 2019] 15; 9 (4):593-602. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29633646>.
22. Morales, A.; Galaz, C.; González, J.; Silva, N.; Hernández, M.; Godoy, C.; et al. Efecto clínico del uso de probiótico en el tratamiento de la periodontitis crónica: ensayo clínico. [Internet] 2016; [citado 28 oct 2019] 9(2):146-152. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0718539116300106>.
23. Oda, Y.; Furutani, C.; Mizota, Y.; Wakita, A.; Mimura, S.; Kihara, T.; et al. Effect of bovine milk fermented with *Lactobacillus rhamnosus* L8020 on periodontal disease in individuals with intellectual disability: a randomized clinical trial. [Internet] 2018; [citado 28 oct 2019] 29; 27:e20180564. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0564>.
24. . Morales, A; Gandolfo, A; Bravo, J; Carvajal, P; Silva, N; Godoy, C; Garcia-Sesnic J; Hoare, A; Diaz, P; Gamonal, J. Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebocontrolled trial with 9-month follow-up. . [Internet]. 2017 [citado 31 Oct 2019] 26:e20170075 disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29364340>
25. Toiviainen A; Jalasvuori H, Lahti E; Gursoy U; Salminen S; Fontana M; Flannagan S; Eckert G; Kokaras A; Paster MB; Söderling E. Impact of orally administered lozenges with *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults. *Clin Oral Invest*; [Internet]. 2014; [citado 28 Oct 2019] 19:77–83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638207>.
26. Sajedinejad, N; Paknejad, M; Houshmand, B; Sharafi, H; Jelodar, R; Shahbani Zahiri, H; Akbari Noghabi, K. *Lactobacillus salivarius* NK02: a Potent Probiotic for Clinical Application in Mouthwash. [Internet]. 2017 [citado 31 Oct 2019] 12602-017-9296-4. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12602-017-9296-4>.
27. Mayanagi, G; Kimura, M; Nakaya, S; Hirata, H; Sakamoto M; Benno, Y; Shimauchi, H. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets

- on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo controlled, randomized clinical trial. [Internet]. 2009 [citado 01 Nov 2019] 36: 506–513. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01392.x>.
28. Higuchi, T; Suzuki, N; Nakaya, S; Omagari, S; Yoneda, M; Hanioka, T; Hirofuji, T. Effects of Lactobacillus salivarius WB21 combined with green tea catechins on dental caries, periodontitis, and oral malodor. [Internet]. 2018 [citado 01 Nov 2019] S0003-9969(18)30424-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.11.027>.
 29. Shimauchi, H; Mayanagi, G; Nakaya, S; Minamibuchi, M; Ito, Y; Yamaki, K; Hirata, H. Improvement of periodontal condition by probiotics with Lactobacillus salivarius WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. [Internet]. 2008 [citado 01 Nov 2019] 35: 897–905. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01306.x>
 30. Ikram, S; Hassan, N; Raffat, M; Mirza, S; Akram, Z. Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. [Internet]. 2018 [citado 01 Nov 2019] 10.1111/jicd.12338. disponible en: <https://doi.org/10.1111/jicd.12338>.
 31. Yanine, N; Araya, I; Brignardello-Petersen, R; Carrasco-Labra, A; González, A; Preciado, A; Villanueva, J; Sanz, M; Martin, C. Effects of probiotics in periodontal diseases: a systematic review. [Internet]. 2013 [citado 01 Nov 2019] 17:1627–1634. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-013-0990-7>.
 32. Imran, F; Das, S; Padmanabhan, S; Rao, R; Suresh, A; Bharath, D. Evaluation of the efficacy of a probiotic drink containing Lactobacillus casei on the levels of periodontopathic bacteria in periodontitis: A clinico-microbiologic study. [Internet]. 2015 [citado 01 Nov 2019] 26(5): 462-468. Disponible en: www.ijdr.in/article.asp?issn=09709290;year=2015;volume=26;issue=5;spage=462;epage=468;aulast=Imran.
 33. Staab B, Eick S, Knoßler G, Jentsch H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. [Internet]. 2009 [citado 02 Nov 2019] 36: 850–856. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682173>.
 34. Szkaradkiewicz, A.K; Karpinski, T; Zeidler, A; Wyganowska-Swiatkowaska, M; Szkaradkiewicz, A. Protective effect of oral Lactobacilli in pathogenesis of chronic periodontitis. [Internet]. 2011 [citado 02 Nov 2019] 62, 6, 685-689. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/221814782>.

35. Eren 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. [Internet]. 2017 [citado 02 Nov 2019] 10.1902. Disponible en: <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170213>.
36. Invernici, M; Salvador, S; Silva, P; Soares, M; Casarin, R; Palioto, D; Souza, S; Taba Jr., M; Novaes Jr., A; Furlaneto, F; Messoria, M. Effects of Bifidobacterium probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. [Internet]. 2018 [citado 02 Nov 2019] Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12995>.
37. Hojo, K; Mizoguchi, C; Taketomo, N; Ohshima, T; Gomi, K; Arai, T; Maeda, N. Distribution of Salivary Lactobacillus and Bifidobacterium Species in Periodontal Health and Disease. [Internet]. 2007 [citado 02 Nov 2019] 71 (1), 152–157. Disponible en: <https://doi.org/10.1271/bbb.60420>.
38. Akram, Z; Saad Shafqat, S; Aati, S; Kujan, O; Fawzy, A. Clinical efficacy of probiotics in the treatment of gingivitis: A systematic review and metaanalysis. [Internet]. 2019 [citado 02 Nov 2019] Doi: 10.1111/adj.12733 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682012>
39. Caglar, E; Sandalli, N; Twetman, S; Kavaloglu, S; Ergeneli, S; Selvi, S. Effect of yogurt with Bifidobacterium DN-173 010 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in young adults. [Internet]. 2005 [citado 03 Nov 2019] Doi: 63: 317–320. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016350510020070?journalCode=iode20>
40. Laleman, I; Yilmaz, E; Ozcelik, O; Haytac, C; Pauwels, M; Herrero, ER; Slomka, V; Quirynen, M; Alkaya, B; Teughels, W. The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. [Internet]. 2015 [citado 03 Nov 2019] 42: 1032–1041. Doi: 10.1111/jcpe.12464. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26427036>
41. Caglar, E; Kavaloglu, S; Ergeneli, S; Sandalli, N; Twetman, S. Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium Lactobacillus reuteri ATCC 55730 by straws or tablets. [Internet]. 2006 [citado 03 Nov 2019] Doi: 64: 314318. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945898>

42. Caglar, E; Kavaloglu, S; Kuscu, O; Sandalli, N; Holgerson, P; Twetman, S. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. [Internet]. 2007 [citado 03 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574481>
43. Gruner, D; Paris, S; Schwendicke, F. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic Review and Meta-Analysis. [Internet]. 2015 [citado 04 Nov 2019] (16)30027-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2016.03.002>.
44. Matsubara V.H., Bandara H.M.H.N., Ishikawa K.H., Mayer M.P.A., Samaranayake, L.P. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. . [Internet]. 2016 [citado 04 Nov 2019] 1478-7210. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2016.1194198>.
45. Tsubura, S; Mizunuma , H; Ishikawa, S; Oyake, I; Okabayashi, M; Katoh, K; Shibata, M; Iizuka, T; Toda ,T; Iizuka, T. The effect of Bacillus subtilis mouth rinsing in patients with periodontitis. [Internet]. 2009 [citado 05 Nov 2019] Doi: 28:1353–1356. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-009-0790-9>
46. Jayaram, P; Chatterjee, A; Raghunathan, V. Probiotics in the treatment of periodontal disease: A systematic review. [Internet]. 2016 [citado 05 Nov 2019] 20:488-95. Disponible en: <http://www.jisponline.com>.