



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA BUCAL

**EFFECTIVIDAD DEL PROBIÓTICO *Lactobacillus reuteri*  
COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA  
ENFERMEDAD PERIODONTAL.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

Autores: Br. Paola Goyoneche  
Br. Pierangelo Lunini  
Tutor: Od. Rodolfo Gutiérrez

Mérida – Venezuela, mayo 2019

# ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS .....	vi
RESÚMEN .....	vii
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO I .....	4
1.1 Definición y contextualización del problema .....	4
1.2 Objetivos de la investigación .....	10
1.2.1 Objetivo general .....	10
1.3 Justificación.....	10
CAPÍTULO II .....	13
2.1.1 Enfermedad periodontal .....	13
2.1.2 Probióticos.....	28
CAPÍTULO III.....	42
3.1 Alcance y diseño de investigación.....	42
3.2 Estrategias de búsqueda .....	43
3.2.1 Fuentes de información.....	43
3.2.2 Criterios de búsqueda.....	45
3.3 Estrategias de selección.....	45
3.3.1 Criterios de inclusión .....	46
3.3.2 Criterios de exclusión.....	46
3.4 Estrategias de análisis .....	47
CAPITULO IV.....	48
4.1 Descripción de los estudios.....	48
4.2 Efectividad del probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i> en gingivitis .....	49
4.3 Efectividad del probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i> en periodontitis .....	53
4.4 Discusión.....	61

CAPITULO V .....	65
5.1 Conclusiones .....	65
5.2 Limitaciones .....	66
5.3 Recomendaciones.....	66
5.4 Futuras líneas de investigación .....	67
REFERENCIAS.....	68

## ÍNDICE DE CUADROS

<b>Cuadro 1.</b> Vectores de administración de los probióticos. ....	29
<b>Cuadro 2.</b> Clasificación de los probióticos .....	32
<b>Cuadro 3.</b> Fuentes de información y combinaciones de descriptores.....	44

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Número de artículos hallados en cada fuente de información .....	49
<b>Tabla 2.</b> Ensayos clínicos analizados acerca del uso del probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i> en el tratamiento de la gingivitis. ....	52
<b>Tabla 3.</b> Ensayos clínicos analizados acerca del uso del probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i> en el tratamiento de la periodontitis .....	60



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA BUCAL

# **EFECTIVIDAD DEL PROBIÓTICO *Lactobacillus reuteri* COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

Autores: Br. Paola Goyoneche  
Br. Pierangelo Lunini  
Tutor: Od. Rodolfo Gutiérrez  
Mérida – Venezuela, mayo 2019

## **RESÚMEN**

La enfermedad periodontal es de origen inflamatorio, se encuentra asociada a la formación y persistencia de biofilm bacteriano y, es capaz de destruir los tejidos de soporte dentario, teniendo entre sus consecuencias la pérdida de piezas dentarias. El tratamiento convencional es la tartrectomía más raspado y alisado radicular (RAR), el cual, en muchos casos debe ser complementado con la acción de antibioticoterapia, pudiendo generar resistencia por parte de los microorganismos causantes de la situación, haciendo necesaria la búsqueda de terapias alternativas. El objetivo de esta investigación se basa en determinar la efectividad del probiótico *Lactobacillus reuteri* como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal, con base en una revisión sistemática y actualizada de la literatura correspondiente a los últimos 10 años. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática comprendida entre junio del 2018 y mayo del 2019, a través de las fuentes de información electrónicas: PubMed, Elsevier, Cochrane, Lilacs, Scielo, Google Académico y SERBIULA, usando los descriptores “probióticos” y “enfermedad periodontal”. Fueron obtenidos 98 estudios, de los que se seleccionaron 17 ensayos clínicos, a partir de los cuales se demostró mejoría de los índices gingival y de placa, disminución de la profundidad de los sacos, microorganismos periodontopatógenos y citoquinas proinflamatorias. Se concluyó que, si bien se observaron resultados no significativos en algunos estudios, el probiótico *Lactobacillus reuteri* resulta efectivo como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

**Palabras Clave:** Probiotics, periodontal disease, *Lactobacillus reuteri*, enfermedad periodontal, probióticos.

## INTRODUCCIÓN

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, un biofilm con alto contenido de bacterias, que si persiste, logra establecer la periodontitis. La enfermedad periodontal, 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 dentarias. Esta puede también a su vez, ser inducida por condiciones como el embarazo, enfermedades sistémicas como la diabetes o el consumo de medicamentos como anticonceptivos y anticonvulsivantes e incluso por hábitos como el consumo de cigarrillo.

La profundidad al sondaje periodontal, sangrado y pérdida ósea, son los principales parámetros periodontales que permiten diagnosticar el establecimiento de la periodontitis, además de determinar la severidad, progresión y extensión de la misma, cuyo principal signo radica en la presencia de sacos periodontales, los cuales según su profundidad, la clasifican en inicial, moderada, severa con riesgo de pérdida dental y severa con pérdida dental. En cuanto a la extensión, puede ser clasificada como localizada ( $\leq 30\%$  de sitios afectados) y generalizada ( $> 30\%$  de sitios afectados).

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 biofilm y calculo supra y subgingival, pero el cual, en muchos casos debe ser complementado con la acción de antibioticoterapia, 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 bucal, cuyo efecto favorable a nivel del tracto gastrointestinal había sido evidenciado.

Gracias al encuentro de un grupo de expertos, propiciado en el año 2002 por la Organización Mundial para la Salud (OMS) en conjunto con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), se logró definir a los probióticos como “*organismos vivos que ingeridos en cantidad adecuada confieren un beneficio saludable en el huésped, además de los efectos de nutrición propios del alimento que los transporta*”<sup>(1 p2)</sup>. Estos pueden ocasionar beneficios en la salud del huésped, ya que son capaces de aportar nutrientes y entrar en competencia directa con los agentes patógenos, interactuando con los factores de virulencia de estos y estimulando la respuesta inmune del huésped. El uso de probióticos, ha sido de demostrado de igual forma, en el tratamiento de enfermedades urogenitales, respiratorias y alérgicas. En cavidad bucal han aportado efectos positivos en la reducción del biofilm y de microorganismos como *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* (responsables de la periodontitis) y varios tipos de *Candida*.

Una de las cepas probióticas probadas en cavidad bucal es el *Lactobacillus reuteri*, el cual ha evidenciado contribuir en la disminución del biofilm, inflamación y sangrado al sondaje en pacientes con gingivitis, además de modular el equilibrio de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, favoreciendo la resistencia ante bacterias periodontopatógenas subgingivales y observándose una significativa reducción de microorganismos responsables de la periodontitis, además de ser probado con resultados satisfactorios en el tratamiento de periimplantitis, halitosis y caries dental.

Es por lo anteriormente mencionado que el objetivo de la presente investigación, se basa en determinar la efectividad del *Lactobacillus reuteri* como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal, con base en una revisión sistémica y actualizada de la literatura correspondiente a los últimos 10 años, con la finalidad de contribuir con el desarrollo de terapias alternativas al tratamiento convencional y farmacológico, además de servir como aporte científico significativo al tema y poder ser referente a futuras investigaciones relacionadas con la investigación.

El presente trabajo ha sido dividido en cinco capítulos; el primero en el que se hace referencia a la definición y descripción general del problema, presentando a su vez el objetivo general y la justificación; el segundo capítulo contiene una revisión de la literatura científica a fin de obtener antecedentes y bases teóricas que den sustento al proyecto; en la tercera sección o capítulo se describe la metodología a seguir con la que se logró dar respuesta a los objetivos planteados; en el cuarto capítulo se presentan los resultados con su respectivo análisis y finalmente, en el quinto capítulo se presentan las conclusiones y recomendaciones.

# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este capítulo se incluyen y describen brevemente los elementos que dan contexto a la presente investigación, el objetivo que se persigue con la misma, así como las razones y argumentos que justifican su realización.

### **1.1 Definición y contextualización del problema**

La cavidad bucal es un ecosistema complejo en el cual se desarrolla una microbiota diversa. Las infecciones bucales, así como las enfermedades periodontales y la caries dental, representan la mayor parte de las enfermedades bucales según la Organización Mundial de la Salud<sup>2</sup>. Por consiguiente las infecciones bucodentales, son un problema de salud pública a nivel mundial, se ha reportado que estas enfermedades afectan al 99% de los adultos, mientras que las enfermedades periodontal prevalece solo en un 30%<sup>3</sup>.

La enfermedad periodontal es de origen inflamatorio y se encuentra principalmente asociada a la presencia de biofilm dental bacteriano supra y subgingival alojado en la superficie dentaria. Esta inicia con la instauración de la gingivitis, caracterizada por la inflamación y el sangrado de la encía, la cual es la primera reacción patológica como respuesta inmune al biofilm, presentándose en el periodonto sin pérdida o con pérdida de inserción que se encuentra estable y no avanza, puede estar relacionada solo con la presencia de biofilm dental o ser modificada por factores sistémicos, medicamentos o malnutrición. La eliminación oportuna del biofilm dental revierte la gingivitis, sin embargo, si persiste y progresa se convierte en una enfermedad

periodontal establecida, también denominada periodontitis, que conlleva a la destrucción irreversible de los tejidos de soporte dentario (principal característica diferenciante entre gingivitis y periodontitis), teniendo entre sus consecuencias la pérdida de unidades dentarias a largo plazo<sup>3,4</sup>.

La presencia de microorganismos causantes de la periodontitis tiene como resultado la activación de macrófagos, estos limitan el crecimiento de las poblaciones bacterianas e inducen la producción de citoquinas. Su presencia y concentración en los tejidos periodontales y en el fluido crevicular resultan factores determinantes en el desarrollo de los signos y los síntomas de la enfermedad como en la pérdida de hueso alveolar y su destrucción/reabsorción<sup>5</sup>.

En el caso de la consulta habitual, se tienen en cuenta parámetros clínicos puntuales a la hora de diagnosticar a un paciente. Estos basados en severidad, progresión y extensión, tales como profundidad al sondaje, sangrado y nivel de inserción clínica, siendo esta una de las causas más comunes de la enfermedad. Existen otros factores predisponentes del huésped que influyen en la patogénesis de la enfermedad, tales como, la respuesta inmunológica, la genética, los hábitos y las patologías preexistentes<sup>6</sup>. Por lo tanto, la enfermedad periodontal es considerada multifactorial<sup>2</sup>.

Botero & Bedoya<sup>7</sup> en su investigación *Determinantes del diagnóstico periodontal*, llevada a cabo en el año 2010, definen la enfermedad periodontal como la inflamación de la encía y el periodonto de soporte, con afección significativa del tejido conectivo gingival (TC), el ligamento periodontal, cemento y hueso, observándose como características patognomónicas inflamación, sangrado al sondaje (SS), formación de sacos periodontales y pérdida ósea, fácilmente visibles en estudios radiográficos. Estos signos son determinantes para realizar el diagnóstico de periodontitis, claramente diferenciada con la gingivitis. También resulta posible, la presencia de recesiones, supuración, movilidad incrementada, migración dental patológica y dolor.

Según la más reciente clasificación para enfermedades y condiciones periodontales y periimplantares, estipulada en el 2017 por el *Taller Mundial sobre*

*Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales y Peri-implantares* (establecida por la Asociación Dental Americana [ADA] y la Federación Europea de Periodontología [FEP])<sup>8</sup>, la periodontitis puede ser necrotizante o resultado de enfermedades sistémicas. En cuanto a su grado de severidad, se clasifica en cuatro fases, la fase 1: correspondiente a un cuadro de periodontitis inicial, mientras que la fase 2: identifica a la periodontitis moderada; las fases 3 y 4: corresponden a la periodontitis severa, siendo diferenciadas por la pérdida dental en la última de ellas (leve, moderada y severa según la clasificación establecida en el *Taller sobre Clasificación de Enfermedades Periodontales* de la Asociación Americana de Periodoncia en 1999)<sup>9</sup>. Con respecto a su extensión, se clasifica en localizada y generalizada, mientras que su distribución puede ser molar o incisal. Por último, la etapa que cursa la enfermedad evidencia el riesgo de progresión de la misma y se divide en tres etapas, la etapa A, describe una lenta progresión, mientras que la etapa B, una progresión moderada y la etapa C, una rápida progresión.

Entre otros factores predisponentes de manifestaciones periodontales, se indica la presencia de enfermedades sistémicas y condiciones tanto de desarrollo, como adquiridas. Desordenes metabólicos y endocrinos como la enfermedad de Gaucher, osteoporosis, diabetes mellitus y obesidad, han evidenciado un grado de asociación de moderado a severo respecto a la aparición de problemas periodontales, mientras que estas manifestaciones pueden presentarse en menor grado, en el caso de enfermedades inmunosupresoras como la neutropenia adquirida y el VIH<sup>10</sup>.

Con respecto al tratamiento utilizado en el caso de la periodontitis, se considera la tartectomía tanto manual como ultrasónica más RAR la opción por excelencia, cuyo objetivo es el control de la infección, eliminando organismos patógenos que se encuentren en el biofilm supra y subgingival y en otros nichos, estableciendo una actividad microbiana compatible con la salud del hospedero<sup>11</sup>. Sin embargo, no siempre es efectivo como tratamiento único en la mejoría de los parámetros clínicos, por lo que se puede asociar a la prescripción de antibioticoterapia sistémica<sup>12</sup>. Esta modalidad de tratamiento elimina toda la microbiota habitual, independientemente de su patogenicidad, además de asociarse con el incremento de la resistencia antibiótica

y la frecuente recolonización de los sitios tratados<sup>13</sup>. Por este motivo ha sido necesaria la búsqueda de nuevos paradigmas de tratamiento periodontal.

En cuanto a estos nuevos paradigmas, se considera que el uso de probióticos tiene efectos beneficiosos. La palabra “probiótico”, deriva de la lengua griega cuyo significado es «a favor de la vida». La FAO y la OMS, han declarado que hay evidencia científica para indicar el potencial de los probióticos en la salud y las cepas específicas son seguras para uso humano, además de definirlos en el año 2002 como *“organismos vivos que ingeridos en cantidad adecuada confieren un beneficio saludable en el huésped, además de los efectos de nutrición propios del alimento que los transporta”* (1 p<sup>2</sup>). Estos pueden ocasionar beneficios en la salud del huésped brindando nutrientes y cofactores compitiendo directamente con los patógenos, interactuando con los factores de virulencia de estos y estimulando la respuesta inmune del huésped, más allá de la nutrición básica<sup>14</sup>.

Tradicionalmente, los probióticos han sido asociados con la salud visceral, clínicamente se utilizan para la prevención o el tratamiento de infecciones y enfermedades gastrointestinales; sin embargo, durante la década pasada se registró un número creciente en sus efectos, incluyendo el realce de la respuesta adaptable inmune en el tratamiento o la prevención de enfermedades urogenitales, infecciones de vías respiratorias y la prevención o alivio de alergias y enfermedades atípicas en infantes<sup>1,15-21</sup>.

Diversos investigadores han sugerido el uso de probióticos para la salud bucal, aconsejando su uso para aumentar la vida de las prótesis dentales inhibiendo la adherencia de microbios no deseados<sup>22,23</sup>. Los probióticos son capaces de crear un biofilm que actúa como barrera protectora de la cavidad bucal, ubicándose en distintas zonas comúnmente invadidas por patógenos causantes de enfermedad periodontal y caries dental, compitiendo con estos e inhibiendo su crecimiento<sup>24</sup>. Recientemente, las bacterias del ácido láctico bucal y la bifidobacteria han sido aisladas y caracterizadas para varios objetivos de la salud bucal, incluyendo caries, enfermedad periodontal y halitosis. Se ha demostrado progresivamente, la reducción significativa del biofilm 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 probióticos<sup>25-50</sup>.

Entre los distintos mecanismos de acción de los probióticos, se puede mencionar la inhibición de la adherencia de patógenos específicos causantes de diversas enfermedades propias de la cavidad bucal como la gingivitis y periodontitis, además de generar sustancias antimicrobianas como peróxido de hidrogeno, ácido láctico, diacetilo y bacteriocinas, que combaten el crecimiento de estos patógenos. Entre otros efectos positivos se mencionan la inhibición de colágenasas y moléculas productoras de respuesta inflamatoria, con el fin de modular la inflamación generada por los patógenos. La prevención de la apoptosis inducida por citoquinas y la modulación del sistema inmune del huésped son otras de sus ventajas<sup>15,31,51</sup>.

Actualmente, la literatura reporta la existencia de varias cepas probióticas para uso odontológico entre las que figura *Lactobacillus reuteri*. Es 100% natural, ya que reside en el tracto gastrointestinal de los seres humanos y produce una sustancia antibiótica de amplio espectro llamada “reuterina”, que en suficiente cantidad causa el efecto antimicrobiano deseado para mantener la microbiota intestinal intacta. Su uso diario está recomendado tanto en niños como en adultos para una higiene bucal óptima, para personas que estén atravesando momentos de mucho estrés y agitación o para quienes tengan un riesgo elevado de problemas periodontales como embarazadas, diabéticos, fumadores o ancianos<sup>52</sup>.

En el caso de la cavidad bucal, se ha demostrado que la aplicación de cepas de *Lactobacillus reuteri*, disminuye la acumulación del biofilm, la inflamación y el sangrado al sondaje en pacientes con gingivitis, además de modular el equilibrio de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, favoreciendo la resistencia ante bacterias periodontopatógenas subgingivales y observándose una significativa reducción de microorganismos responsables de la enfermedad periodontal como *Porphyromonas gingivalis*, además de ser fácilmente cultivable y no generar efectos adversos durante y después de su uso<sup>1,15,22,23,25,27-31,51,52</sup>.

Algunos estudios<sup>53,54</sup> han demostrado la eficacia de los probióticos como *Lactobacillus reuteri* en condiciones desfavorables presentadas en cavidad bucal, un

ejemplo de ello es el cambio favorable que se traduce en la significativa disminución de la respuesta inflamatoria de huésped, propia de la mucositis periimplantar y periimplantitis, las cuales son tratadas convencionalmente mediante controles de biofilm, desbridamiento mecánico con aire abrasivo y antibiotioterapia, además de terapia quirúrgica, cuyo éxito se ve limitado a la habilidad del operador y el estado físico del paciente. Por otra parte, el tratamiento convencional para la periodontitis, basado en la eliminación mecánica del biofilm, complementada con RAR y antibiioterapia, reporta una recolonización de los patógenos periodontales meses después, además de un aumento en la resistencia antimicrobiana, por lo que la evidencia científica reporta nuevas formas de combatir esta enfermedad infecciosa favoreciendo la reducción de la resistencia antimicrobiana, mediante el uso de cepas probióticas<sup>55,56</sup>.

Un ejemplo de lo anteriormente mencionado, resulta la investigación desarrollada por Vivekananda y cols.<sup>57</sup> en el año 2010, en la que se pudo evidenciar una marcada disminución de los patógenos *Aggregibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*, obteniéndose efectos antiinflamatorios y antimicrobianos a partir de la aplicación *Lactobacillus reuteri* en cavidad bucal de los participantes, siendo recomendable su uso durante la terapia no quirúrgica y la fase de mantenimiento del tratamiento periodontal.

A pesar de los resultados favorables obtenidos en diversas investigaciones, otros autores no evidenciaron resultados o cambios significativos relacionados al uso de probióticos como el *Lactobacillus reuteri* en cavidad bucal<sup>42,45,58-61</sup>. En cuanto a los estudios de tipo revisión relacionados con el tema<sup>62,63,64,65</sup>, de los encontrados, la mayor parte no cumple con los parámetros metodológicos que rigen este tipo de investigación, mermando su calidad, además de enfocarse de manera general en el estudio de probióticos y no específicamente en el uso de *Lactobacillus reuteri* como parte del tratamiento periodontal. Con base a esta controversia, resulta importante, la realización de una revisión sistemática de la literatura que cumpla con todos los aspectos que la caracterizan, mediante la búsqueda de estudios que alcancen responder a las siguientes preguntas de investigación, ¿existen o no efectos

relacionados con el uso de probióticos en cavidad bucal, como coadyuvantes en el mantenimiento de la salud periodontal mediante la aplicación de la cepa *Lactobacillus reuteri*?, ¿es favorable su uso como terapia alternativa para sustituir la administración indiscriminada de fármacos?, ¿permite la aplicación de la cepa *Lactobacillus reuteri*, proteger y fortalecer la microbiota habitual de la cavidad bucal? Con esto, se espera aportar conocimiento científico respaldado e información confiable al odontólogo.

## **1.2 Objetivos de la investigación**

### **1.2.1 Objetivo general**

Determinar la efectividad del probiótico *Lactobacillus reuteri* como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal, con base en una revisión sistemática y actualizada de la literatura correspondiente a los últimos 10 años.

## **1.3 Justificación**

La enfermedad periodontal, es un problema de salud pública, siendo su prevención de gran importancia. Es una situación que perturba física y mentalmente a las personas que lo padecen, en algunos casos conlleva a complicaciones habituales como cardiopatías, afectando la calidad de vida de los pacientes<sup>66</sup>.

El uso de cepas probióticas durante estos últimos años, ha sido frecuente en la gastroenterología, utilizándose para tratar ciertas enfermedades como la colitis ulcerativa. Su aplicación ha tenido resultados positivos en cuanto a los beneficios que le aporta a la salud, previniendo el crecimiento y multiplicación de ciertas bacterias patógenas<sup>44</sup>. En odontología su uso es cada vez más estudiado, algunas investigaciones han determinado los efectos beneficiosos de las cepas probióticas en

el control de caries, *Candida albicans* y halitosis<sup>67-69</sup>. En el área de periodoncia, recientemente se ha observado el incremento de la resistencia a la acción de los antibióticos más usuales como betalactámicos y macrólidos por parte de microorganismos periodontopatógenos como *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella* Spp., esto aunado a los casos donde la antibióticoterapia está contraindicada (embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, entre otros), genera preocupación y necesidad de búsqueda de nuevos tratamientos periodontales por parte de los profesionales de la periodoncia<sup>70-75</sup>. Por esta razón, algunos autores han comenzado a centrarse en la reducción y ausencia de bacterias beneficiosas como factor etiológico. Estudios en los cuales fueron utilizadas cepas probióticas de *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus salivarius*, mostraron mejoría en todos los parámetros periodontales, reducción significativa en el índice de biofilm dental, disminución del sangrado al sondaje, disminución del volumen del fluido crevicular, además de la disminución del número de bacterias periodontopatógenas y confirmar el efecto modulador de los probióticos sobre la respuesta inmune<sup>70</sup>. Sin embargo, algunos autores no indican cambios en los parámetros clínicos periodontales luego de la aplicación del probiótico *Lactobacillus reuteri*, generando controversia en cuanto a la efectividad de su uso. Los resultados obtenidos a partir de estudios previos, estimulan la continuación de investigaciones relacionadas con el tema para así establecer mayor cantidad de opciones que logren complementar el tratamiento periodontal convencional, además de la actualización de conocimientos en la práctica odontológica.

Desde el punto de vista metodológico, este estudio sigue las pautas y características especiales que definen una revisión sistemática de la literatura. Las revisiones analizadas durante el proceso de selección de estudios, además de ser pocas las redactadas en idioma español, no siguen los lineamientos necesarios para ser determinadas como una investigación de calidad, asimismo, se enfocan de manera general en el estudio de probióticos y no específicamente en el uso de *Lactobacillus reuteri* como parte del tratamiento periodontal.

Finalmente, el valor documental del presente estudio, que busca describir la efectividad del *Lactobacillus reuteri* como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal, garantizará una valiosa contribución en el campo odontológico y servirá como referencia para investigaciones futuras.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

En el segundo capítulo, se exponen las bases teóricas, que permiten entender cabalmente este estudio. Primeramente, se reseña lo referente a enfermedad periodontal. Luego, se describe el probiótico relacionado a esta investigación, el *Lactobacillus reuteri*, desde sus generalidades hasta su uso en la odontología, específicamente en el área de periodoncia.

#### **2.1 Bases conceptuales**

##### **2.1.1 Enfermedad periodontal**

###### *2.1.1.1 Gingivitis*

La forma más común de gingivitis es la inducida por biofilm o inflamación de la encía como único resultado de la acumulación de biofilm dental. Otros tipos de gingivitis inducida por biofilm pueden ser, asociadas a solamente a biofilm dental, modificadas por factores de riesgo sistémicos o locales o influenciada por el consumo de medicamentos<sup>76</sup>.

El diagnóstico de “gingivitis” se ha limitado a la situación clínica en la cual la inflamación gingival del periodonto no ha producido pérdida de inserción. Se pueden encontrar signos de inflamación gingival sobre un periodonto que sufrió periodontitis y fue tratado según su severidad, el cual no presenta pérdida de inserción progresiva<sup>76</sup>.

Entre los signos y síntomas que se pueden observar en la gingivitis, se encuentran<sup>8,77</sup>.

- Signos y síntomas localizados en la encía.
- Presencia de biofilm dental que inicie o exacerbe la severidad de la lesión.
- Signos clínicos de inflamación (agrandamiento del contorno de la encía por edema o por fibrosis, cambio de color de rojo a rojo-azulado, elevación de la temperatura del surco, sangrado a la estimulación e incremento del exudado gingival).
- Signos clínicos y síntomas asociados con los niveles de inserción pueden presentarse sobre periodontos sin pérdida de inserción o sobre periodontos reducidos pero estables.
- Es reversible al remover la etiología.
- Posible papel como precursor de la pérdida de inserción.

Requiere tratamiento local que elimine el biofilm y desinfecte los surcos gingivales, eliminación a través de una constante técnica de cepillado adecuada y el uso de hilo dental, además de tartrectomía manual o ultrasónica. Como medidas útiles se incluyen el enjuague con clorhexidina, el cepillado con una mezcla de bicarbonato sódico y agua oxigenada, y/o enjuagues frecuentes con agua y sal<sup>72</sup>.

#### *2.1.1.2 Periodontitis*

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria de origen bacteriano, que se origina cuando se presentan como mínimo tres características que favorezcan la habilidad que tienen los microorganismos de actuar como patógenos<sup>76,78,79</sup>:

- Capacidad para colonizar.
- Habilidad para evadir los mecanismos de defensa antimicrobiana del huésped.

- Habilidad para producir sustancias que son capaces de destruir directamente los tejidos.

Muchas especies de bacterias presentes en el biofilm que se encuentra en la superficie dentaria están asociadas con la periodontitis, entre ellas<sup>76,80-83</sup>:

- *Porphyromonas gingivalis*
- *Agregatibacter actinomycetemcomitans*
- *Tannerella forsythia*
- *Prevotella intermedia*
- *Campylobacter rectus*
- *Eubacterium nodatum*
- *Treponema denticola*
- *Streptococcus intermedia*
- *Prevotella nigrescens*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Eikenella corrodens*

Diferentes complejos de patógenos periodontales pueden intervenir para iniciar y perpetuar la enfermedad en huéspedes susceptibles<sup>84,85</sup>. El mecanismo de defensa de cada individuo establece la diferencia en la respuesta de los tejidos ante la presencia de agentes microbiológicos patógenos; algunos individuos reaccionan de manera más destructiva en presencia de poco biofilm dental, mientras que otros apenas reaccionan ante mayores depósitos de biofilm. Algunos de los síntomas clínicos comunes en la periodontitis son<sup>76</sup>:

- Inflamación gingival.
- Formación de sacos periodontales.

- Pérdida de hueso alveolar.
- Pérdida de inserción.
- Agrandamiento o recesión de la encía.
- Sangrado de la encía.
- Exudado (estadios avanzados).
- Incremento de la movilidad.
- Migración patológica.
- Etapas de remisión y actividad.

Entre las características histológicas destacan<sup>76</sup>:

- Ubicación apical del epitelio de unión.
- Pérdida de las fibras colágenas subyacentes al epitelio del saco.
- Numerosos leucocitos PMN en epitelio de unión y del saco.
- Denso infiltrado inflamatorio con células plasmáticas, linfocitos y macrófagos.

#### 2.1.1.2.1 *Clasificación de la periodontitis*

La más reciente actualización de términos periodontales, acordada por Caton y cols.<sup>8</sup> en el 2017, estipula que la palabra periodontitis, engloba la periodontitis crónica y agresiva, además de la periodontitis necrotizante y la que se manifiesta debido a enfermedades sistémicas<sup>76</sup>.

##### *a. Periodontitis crónica*

Esta forma de periodontitis se ha caracterizado por ser una enfermedad de progresión lenta, cuyos síntomas se manifiestan pero pasan desapercibidos. Algunos

estudios reportan que el progreso de la enfermedad podría ser más continuo que episódico, y que la detección de “brotes” podría deberse a la mala resolución de las mediciones clínicas. Sin embargo, algunos datos indican que ciertos pacientes pueden experimentar periodos cortos de progresión rápida<sup>76,86-89</sup>.

La periodontitis crónica se caracteriza por<sup>76</sup>:

- La prevalencia, extensión y severidad incrementadas con la edad.
- Mayor prevalencia en adultos, pero puede ocurrir en niños y adolescentes.
- Cambios inflamatorios y cantidad de destrucción compatibles con la cantidad de irritantes locales.
- Tasa de progresión de leve a moderada, pero puede presentar periodos de rápida progresión.
- Asociarse con un patrón bacteriano variable.
- Cursar con cambios en el color, la textura y consistencia de la encía.
- Presentar sacos periodontales.
- Presentar calculo subgingival.
- Presentar sangrado al sondaje periodontal.
- Presentar agrandamientos inflamatorios o recesiones gingivales, dependiendo de la respuesta del tejido.
- Presentar movilidad dental directamente proporcional al grado de destrucción. La movilidad como consecuencia de la destrucción de los tejidos es de tipo incrementada.
- Existencia de diastemas y migración dental patológica a medida que aumenta el compromiso con las estructuras de soporte.
- Presencia de abscesos periodontales en casos de sacos profundos y compromiso de furca.
- Asociación con factores predisponentes locales.

- Ser modificada o estar asociada con factores sistémicos.
- Ser modificada por otros factores como el cigarrillo y el estrés.
- Clasificarse según la severidad y complejidad al tratamiento, extensión, distribución y progresión.

Entre las características radiográficas que se observan destacan<sup>76</sup>:

- Destrucción ósea horizontal al comienzo y vertical en etapas avanzadas.
- Interrupción de la cortical ósea y disminución de la altura de la cresta ósea.
- Compromiso de furca en estadios moderados y severos.
- Trauma oclusal secundario.

En cuanto a los hallazgos microbiológicos e inmunológicos, existe presencia de espiroquetas Gram negativo, bacteroides pigmentados de negro, anaerobias Gram+ y *Porphyromonas gingivalis*<sup>76</sup>.

Según la más reciente clasificación para enfermedades y condiciones periodontales y periimplantares, estipulada en el 2017 por el *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions* (respaldado por la Asociación Dental Americana y la Federación Europea de Periodontología)<sup>8</sup>, la periodontitis crónica se puede clasificar a su vez, según el grado de severidad y la complejidad al tratamiento en<sup>8,76</sup>:

- Fase 1 = periodontitis inicial: cuando la pérdida de inserción desde el límite amelocementario es de 1 a 2 mm.
- Fase 2 = periodontitis moderada: cuando la pérdida de inserción desde el límite amelocementario es de 3 a 4 mm.

- Fase 3 = periodontitis severa capaz de generar pérdida dental: cuando la pérdida de inserción desde el límite amelocementario es de 5 o más mm.
- Fase 4 = periodontitis severa acompañada de pérdida dental: cuando la pérdida de inserción desde el límite amelocementario es de 5 o más mm y ha generado pérdida dentaria.

En cuanto a su extensión se clasifica en localizada, cuando están involucrados menos del 30% de los dientes presentes en boca y generalizada, cuando están involucrados más del 30% de los dientes presentes en boca. En el caso de la clasificación por su distribución, es molar si está presente en la zona de los molares o incisivos si se presenta a nivel de los incisivos<sup>8,76</sup>.

Según la etapa que cursa la enfermedad (evidencia riesgo de rápida progresión), esta se clasifica en<sup>8,76</sup>:

- Etapa A = progresión lenta.
- Etapa B = progresión moderada.
- Etapa C = progresión rápida.

#### *b. Periodontitis agresiva*

Es poco común y progresan rápidamente, se manifiestan en edades jóvenes y se presentan varios casos en la familia. La aparición de esta entidad en una edad temprana de la vida, indica que los factores etiológicos fueron capaces de desarrollar niveles de enfermedad detectables clínicamente en un periodo corto<sup>76,90</sup>.

Afecta casi siempre a personas menores de 30 años y se caracteriza porque aparece en el periodo cricumpuberal, se localiza en el primer molar e incisivos, con pérdida de inserción interproximal al menos en dos dientes permanentes, no afecta a más de dos dientes que no sean primeros molares e incisivos. Hay una respuesta potente de anticuerpos séricos contra los agentes infecciosos<sup>76,90</sup>.

#### 2.1.1.2.2 Mecanismo de defensa del periodonto

Está constituido por una serie de elementos<sup>80</sup>:

- **Leucocitos polimorfonucleares:** constituyen la primera línea de defensa y son responsables de la destrucción de los tejidos periodontales. Se encuentran en lesiones agudas y heridas, fagocitan a los microorganismos y neutralizan sus productos sin distinguir lo propio de lo impropio. Los neutrófilos en el surco o saco gingival encuentran un ambiente hostil debido a la presencia de biofilm dental subgingival organizada y constituida por microorganismos Gram negativos, filamentos, bacilos, espiroquetas, biofilm adherido a la superficie radicular y biofilm flotante con microorganismos anaerobios negativo móviles. La constante liberación de leucotoxinas por parte de estos microorganismos disminuye las funciones de los neutrófilos, los cuales están presentes tanto en salud como en enfermedad, predominan en el surco gingival y favorecen la quimiotaxis<sup>76</sup>.
- **Linfocitos:** se encuentran en sangre y linfa, se producen *in situ*, los T4=C4 aparecen en el estadio crónico de la enfermedad<sup>76</sup>.
- **Mastocitos:** se liberan ante una reacción de hipersensibilidad y a su vez liberan interleuquinas (IL), colagenasas y favorecen la reabsorción ósea<sup>76</sup>.
- **Macrófagos:** derivan de los mastocitos; cuando llegan al tejido conectivo se llaman macrófagos e intervienen en la fagocitosis y en la captación del antígeno, liberan productos enzimáticos y aumentan la permeabilidad capilar. Degradan el ácido araquidónico liberando prostaglandinas (PGE) e interleuquinas (IL), metaloproteinasas y colagenasas, siendo elementos que intervienen en la destrucción de hueso y tejido blando<sup>76</sup>.
- **Metaloproteinasas (MMP):** intervienen en la degradación de colágeno tipo I-II-III de la matriz extracelular<sup>76</sup>.

- **Interleuquinas (IL):** son mediadores químicos extracelulares. Hay distintos tipos de interleuquinas, entre ellas<sup>76</sup>:
  - **IL-1:** son producidas por macrófagos y monocitos y tienen como funciones la proliferación de linfocitos, actúan sobre los osteoclastos produciendo estimulación en la reabsorción ósea, promueven la síntesis de PGE y colagenasas. Tienen efecto sobre los neutrófilos aumentando la quimiotaxis.
  - **IL-2:** tienen actividad sobre los macrófagos, aumentan los linfocitos en la periodontitis e intervienen en la reparación de los tejidos epitelial y conectivo.
  - **IL-4:** aumentan en la periodontitis e intervienen en la diferenciación de las células plasmáticas.
  - **IL-6:** están presentes en la inflamación gingival e intervienen en la reabsorción ósea.
  - **IL-8:** son secretadas por los macrófagos.
- **Inmunoglobulinas (Ig):** son componentes moleculares específicos presentes en el suero y otras sustancias o fluidos y se producen en respuesta al antígeno. Tienen como funciones neutralizar las exotoxinas bacterianas, aglutinar los antígenos y opsonizar previamente el antígeno para la fagocitosis<sup>76</sup>.
- **Prostaglandinas (PGE):** se derivan del ácido araquidónico, son mediadores de la inflamación y estimulan a los macrófagos. Hay distintos tipos de prostaglandinas, las PGE2 son las que más efectos tienen sobre el periodonto, producen vasodilatación, inducen la producción de citoquinas, actúan sobre los fibroblastos y osteoclastos, inducen la producción de metaloproteinasas e intervienen en gingivitis y en la progresión de la enfermedad<sup>76</sup>.

### 2.1.1.2.3 *Sondaje periodontal e índices en periodontitis*

#### *a. Sondaje periodontal*

Es el método clínico más exacto para detectar y evaluar el surco y los sacos periodontales. El sondaje periodontal tiene como finalidad<sup>76</sup>:

- Valorar la profundidad del surco gingival.
- Determinar la presencia y profundidad de sacos periodontales.
- Evaluar si los sacos están activos (presencia de sangrado e inflamación) o inactivos (ausencia de sangrado e inflamación).
- Establecer el nivel y pérdida de inserción de los tejidos.
- Determinar presencia y el grado de compromiso de las furcas.
- Evaluar la resistencia de los tejidos.
- Detectar irregularidades en la superficie radicular.

Para llevar a cabo el sondaje periodontal se pueden utilizar sondas manuales y computarizadas. El sondaje debe realizarse siguiendo un orden (del 1ero al 4to cuadrante), la presión ejercida dentro del surco debe ser suave, debe colocarse paralela al eje longitudinal del diente y adosarse al tercio cervical de la corona del diente, desplazándose desde mesial a distal o viceversa, sin que se salga del surco o saco para poder explorarlos en su totalidad<sup>76</sup>.

#### *b. Índices en enfermedad periodontal*

La filosofía de un índice es traducir una situación clínica, como es la presencia de biofilm, cálculo, sangrado o sacos periodontales, a un valor numérico cuantitativo o a un gradiente cualitativo, que proporcione información de dicha situación clínica y que sea utilizable estadísticamente de forma sencilla. Además, han de ser rápidos de

realizar, objetivos, reproducibles y fáciles de recoger por un personal mínimamente entrenado<sup>91,92</sup>.

Los índices individuales de los pacientes, se basan en la realización de registros repetidos a lo largo del tratamiento y que van a servir para, objetivar la evolución de la perioontitis y la eficacia del tratamiento y, para motivar al paciente implicándolo en el éxito o fracaso del tratamiento, en virtud de la mejora o empeoramiento del índice<sup>91,92</sup>.

Existe multitud de índices en la literatura, pero podemos clasificarlos en los siguientes tipos<sup>91,92</sup>.

### *b.1 Índices de higiene bucal y cálculo*

Recogen datos del biofilm dental y cálculo, entre ellos, su distribución en la boca. El Índice de Silness & Loe<sup>93</sup>, es el único que mide el grosor del biofilm depositado sobre la superficie del borde gingival de todos los dientes presentes en boca, su variable es el Índice de Silness & Loe Simplificado<sup>94</sup>. El índice de Greene & Vermillion<sup>95</sup> (que puede también ser simplificado<sup>96</sup>) mide la extensión coronaria del biofilm y del cálculo supra y subgingival, mientras que los Índices de O'Leary<sup>97</sup> y Lindhe<sup>97,98</sup> recogen presencia de biofilm y valoran su ausencia.

### *b.2 Índices gingivales*

Recogen datos de la inflamación de la encía, lo que indica la presencia de actividad inflamatoria en el periodonto. En este caso, el Índice de Silness & Loe<sup>99,100</sup> mide la gravedad de la respuesta inflamatoria alrededor de todos los dientes presentes en boca y determina la cantidad, calidad, severidad y localización; se puntúa de 0 a 3 dependiendo de la severidad del caso. El Índice de Saxer & Mulemann<sup>101,102</sup> es excelente para estimar el grado de gravedad de la inflamación gingival, es un indicador sensible de inflamación gingival tanto en el diagnóstico individual como en

la inflamación clínica; se emplea con una sonda roma y se exploran solo las papilas por vestibular en el segundo y cuarto cuadrantes y por lingual en el primero y tercero. En el caso de los Índices de Lindhe y Modificado de Ainamo & Bay<sup>98,103</sup>, se pasa la sonda periodontal a través de la zona crevicular de cada uno de los dientes y se va anotando en sus unidades gingivales si sangra o no, se exploran más de 100 puntos con estas medidas.

### *b.3 Índices periodontales y de tratamiento*

Recogen datos de la profundidad del sondaje y de la variación de este a lo largo del tiempo y su modificación por los diferentes factores externos y de tratamiento que el paciente sufre. En los de tratamiento se puede planificar la necesidad de tratamiento periodontal de una comunidad o de un individuo de forma bastante aproximada y se realiza en base a los datos de biofilm, cálculo y sondaje que se recogen con los índices periodontales realizados previamente. Los Índices CPITN (Community Periodontal Index Treatment Needed o Índice Periodontal de Necesidades de Tratamiento de la Comunidad)<sup>104</sup> mide presencia de sangrado periodontal, cálculo y sacos periodontales, mientras que el CPI (Community Periodontal Index o Índice Periodontal Comunitario)<sup>104</sup> lo complementa midiendo también pérdida de inserción o fijación de los diente, ambos índices pueden ser también aplicados de forma individual (menor certeza). En el caso del Sistema PSR (Periodontal Screening and Recording)<sup>105-107</sup>, facilita la temprana detección de enfermedad periodontal con una técnica de sondaje simple y mínima preparación del explorador, presenta una alta sensibilidad para descubrir pacientes periodontales ocultos. Con respecto al Examen Periodontal General Reducido<sup>108</sup>, resulta de la asociación de los datos profundidad al sondaje e Índice Gingival de Sangrado al Sondaje.

#### *2.1.1.2.4 Tratamientos para la enfermedad periodontal*

El tratamiento para el control de la enfermedad periodontal debe ser iniciado por el mismo paciente con la eliminación de los factores de riesgo y manteniendo una adecuada higiene bucal mediante una correcta técnica de cepillado, uso de hilo dental y enjuague bucal. Inicialmente debe ser supragingival, es decir, realización de tartrectomía manual o ultrasónica hasta lograr un índice de biofilm adecuado (menor al 20%), para continuar con la eliminación del cálculo subgingival mediante la realización de RAR. Son necesarias varias sesiones de instrumentación periodontal en las que progresivamente se ira profundizando en el interior de los sacos y se irá controlando la mejoría en los índices de higiene bucal<sup>109-115</sup>.

En los casos moderados a severos de periodontitis, no basta con el control mecánico de las biopelículas microbianas para mantener un control adecuado de la infección, debido a las limitaciones propias de la instrumentación mecánica, por lo que es necesario el uso de antisépticos como la irrigación con povidona yodada dentro del saco gingival, además del uso de clorhexidina al 0,2% durante 30 segundos durante un máximo de entre tres y cuatro semanas<sup>109,115-125</sup>. En los casos de periodontitis agresivas, de moderadas a severas asociadas a enfermedades sistémicas, recidivantes generalizadas o donde se presente exudado purulento, es ineludible el uso de antibióticoterapia. Amoxicilina 500mg c/8h + metronidazol 250-500mg c/8h por 8 días, ciprofloxacina 500mg c/12h + metronidazol 500mg c/12 h por 8 días y clindamicina 300 mg c/8h por 8 días, son algunos de los antibióticos que dado a su espectro, suelen emplearse<sup>109,126-129</sup>.

En la actualidad, la terapia laser er:YAG ha demostrado ser una buena alternativa al desbridamiento mecánico convencional y permite conseguir mejores resultados clínicos, en especial, en sacos profundos<sup>109,130-132</sup>.

### *a. Tratamiento periodontal no quirúrgico (convencional)*

Es un conjunto de procedimientos mecánicos y/o a base de químicos terapéuticos con el fin de eliminar o disminuir la cantidad de película o biofilm dental. En él se incluye la tartrectomía, RAR y profilaxis<sup>133</sup>.

#### *a.1 Tartrectomía*

Constituye una parte muy importante de la fase terapéutica del tratamiento periodontal inicial. Consiste en la eliminación supragingival del cálculo incluyendo en algunas ocasiones la remoción subgingival del cálculo cercano al margen gingival. La tartrectomía minuciosa incluye lógicamente la eliminación del biofilm dental y de aquellas tinciones de origen extrínseco producidas por el café, tabaco clorhexidina, entre otras. Es una técnica rutinaria que no requiere anestesiarse al paciente y que puede realizarse por medio de instrumentos de mano exclusivamente (tartrectomos, azada, hoz, cureta) o por ultrasonidos, a través de instrumentos que emplean ondas sonoras de alta frecuencia para fracturar depósitos de cálculo, debiendo terminarse en este último caso con instrumental de mano<sup>134</sup>.

#### *a.2 Raspado y alisado radicular (RAR)*

El raspado, es la técnica mediante la cual se eliminan cálculos, biofilm, pigmentaciones y otros depósitos orgánicos de la superficie dental y radicular. El alisado tiene la finalidad de eliminar la superficie cementaria necrótica y conseguir una superficie lo más lisa posible. El cálculo subgingival es detectado mediante el empleo de sonda periodontal, explorador y aire comprimido, esta fase requiere anestesiarse al paciente y se realizará por cuadrantes en los sitios donde se encuentren sacos periodontales, por un periodo de entre 4 y 5 sesiones de 45 a 60 minutos cada una<sup>134</sup>.

### *a.3 Profilaxis o pulido*

Es un procedimiento llevado a cabo luego de finalizada la tartrectomía y todas las sesiones de RAR, consiste en pulir la superficie dental para hacerla más lisa y dificultar un nuevo acumulo de biofilm, eliminando a la vez manchas, cutículas y película dentaria. Se lleva a cabo empleando pastas abrasivas que se caracterizan por sus diferentes efectos abrasivos, pueden llevar incorporado flúor para disminuir la sensibilidad dentaria, las cuales son aplicadas mediante el uso cepillos y copas de profilaxis en el micromotor<sup>134</sup>.

### *b. Tratamiento periodontal quirúrgico*

Generalmente está indicado cuando el tratamiento no quirúrgico no alcanza resultados deseados, principalmente para la eliminación de los sacos periodontales. Entre sus ventajas destacan, mayor acceso y visibilidad a superficies dentarias en zonas en las que el tratamiento no quirúrgico no alcanza, además se establece la morfología dento-gingival que se desea, reduce la profundidad de los sacos y corrige defectos mucogingivales, sin embargo, entre sus desventajas se puede mencionar dolor, inflamación, hemorragia y mayor probabilidad de infección<sup>135</sup>. Entre los procedimientos se encuentran:

#### *b.1 Procedimientos de gingivectomía*

Su indicación más notoria es en presencia de sacos supraalveolares profundas y no se considera conveniente cuando la incisión lleva a la recesión de toda la zona gingival, esto sucede cuando la recesión está situada en la línea mucogingival o por debajo de ella. Su uso es cada vez menos frecuente en el tratamiento de la enfermedad periodontal, además de presentar como limitaciones, no poder utilizarse en el tratamiento de localizaciones con lesiones infraóseas o cráteres oseos<sup>135</sup>.

## *b.2 Procedimientos con colgajos*

Un colgajo es la parte de la encía y/o mucosa separada quirúrgicamente de los tejidos subyacentes para conseguir visibilidad y acceso al hueso y superficies radiculares, permitiendo además colocarlo en una situación diferente cuando hay problemas mucogingivales. Las ventajas de la cirugía a colgajo incluyen: preservación de la encía y epitelio bucal existente, exposición del hueso marginal y áreas de furcación, además de un posoperatorio menos molesto. Los colgajos se pueden clasificar de acuerdo a su espesor en total/mucoperiostico o parcial/mucoso, en cuanto a la posición en reposicionados/aposicionados y no reposicionados y, en cuanto a su propósito en, ganancia de inserción, eliminación de sacos y reparación y regeneración mucogingival. Los colgajos periodontales son: de Widman modificado (Ramfjord), indicado para todo tipo de sacos periodontales en cualquier localización y de reposición apical o de Friedman, utilizado con el mismo objetivo que el de Widman, además de hacer cirugía ósea para obtener una arquitectura positiva y dejar el hueso desnudado para ganar encía queratinizada<sup>135</sup>.

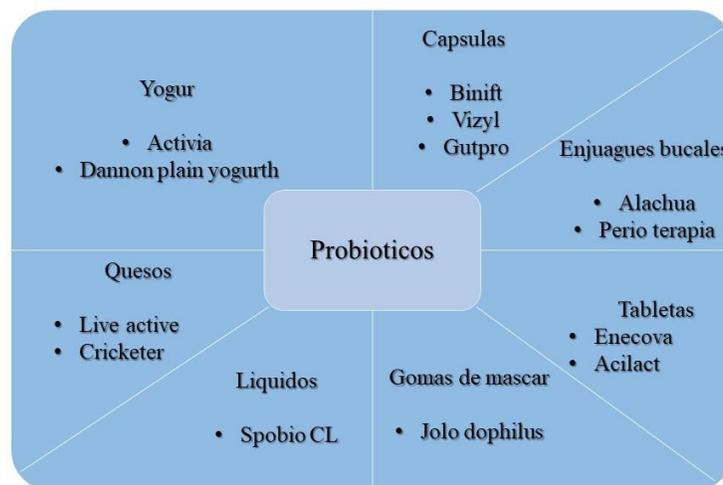
### **2.1.2 Probióticos**

#### *2.1.2.1 Generalidades de los probióticos*

En 1907 el biólogo y premio Nobel ucraniano Elie Metchniko evidenció que el consumo de yogur búlgaro (con contenido de bacterias ácido lácticas) resultaba bueno para la salud. Metchniko trabajó en el Instituto Pasteur en París y descubrió el *Lactobacillus bulgaricus*, una cepa probiótica que luego introdujo en la producción comercial de yogures en Francia y Europa. Dedicó la última década de su vida al estudio de la producción de bacterias ácido lácticas con la finalidad de incrementar la longevidad humana. Gracias a él, nace el concepto “probiótico”, así como una nueva rama de la microbiología<sup>136</sup>.

Según la OMS y la FAO, los probióticos son “*organismos vivos que ingeridos en cantidad adecuada confieren un beneficio saludable en el huésped, además de los efectos de nutrición propios del alimento que los transporta*”<sup>(1 p2)</sup>. Son un grupo de bacterias que, aunque no presentan características iguales desde el punto de vista morfológico, fisiológico y metabólico, poseen una característica en común que les ha permitido agruparlas, asociándolas inicialmente a la capacidad de producir ácido láctico a partir de carbohidratos, de allí el origen de su nombre “Bacterias Acido Lacticas”; pero con el pasar de los años, se han ido incorporando una serie de efectos beneficiosos que las ha hecho blanco de investigación y desarrollo. El mecanismo de acción de los probióticos consiste, en que cada una de las cepas es capaz de inhibir la acción de los microorganismos patógenos compitiendo con ellos por la obtención de los sustratos requeridos para generar el proceso de fermentación<sup>137-139</sup>.

Se ha discutido la relación de los probióticos con la comida. Es decir, la relación entre la dieta y la salud, además de los efectos producidos por lo ingredientes alimenticios en las funciones fisiológicas y la salud<sup>140</sup>. Los probióticos han sido incorporados en una variedad de medios como queso, yogur y goma de mascar<sup>141</sup>. Las fuentes de probióticos son descritas en el cuadro 1.



**Cuadro 1.** Vectores de administración de los probióticos<sup>142</sup>.

En el año 1984, Hull y cols.<sup>143</sup> identificaron las primeras cepas proioticas de *Lactobacillus acidophilus*. Luego en 1991, Holcomb y cols.<sup>144</sup> identificaron *Bifidobacterium bifidum*. Las cepas probióticas más comunes pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, siendo la segunda más popular.

Las cepas probióticas pertenecientes al género *Lactobacillus* incluyen:

- *Lactobacillus acidophilus*
- *Lactobacillus casei*
- *Lactobacillus casei* subsp. *Rhamnosus*
- *Lactobacillus casei* Shirota
- *Lactobacillus lactis*
- *Lactobacillus helveticus*
- *Lactobacillus salivarius*
- *Lactobacillus plantarum*
- *Lactobacillus del-brueckii* subsp. *bulgaricus*
- *Lactobacillus cellobiosus*
- *Lactobacillus curvatus*
- *Lactobacillus gasseri*
- *Lactobacillus johnsonii*
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus fermentum*,
- *Lactobacillus crispatus*

Las cepas probióticas pertenecientes al género *Bifidobacterium* incluyen:

- *Bifidobacterium bifidum*
- *Bifidobacterium longum*
- *Bifidobacterium infantis*

- *Bifidobacterium breve*
- *Bifidobacterium animalis*
- *Bifidobacterium termophilum*

Entre otras cepas destacan:

- *Streptococcus thermophilus*
- *Enterococcus faecium*
- *Enterococcus faecalis*
- *Saccharomyces boulardii*

Un probiótico puede estar constituido por un solo tipo de microorganismo o, puede ser una combinación de varios, puede encontrarse de forma líquida, gel, pasta, gránulos o incluso capsulas, sachets e inmersos en productos como chicles, yogures u otros lácteos<sup>137,145,146</sup>. Estos se han categorizado como bacterias productoras de sustancias ácido-lácticas, bacterias no productoras de sustancias ácido-lácticas, levaduras no patogénicas y bacterias no formadoras de esporas. En el cuadro 2 se describe la clasificación de los probióticos<sup>141</sup>.

Clasificación de los probióticos	
<b>Bacterias ácido-lácticas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus percussi</i></li> <li>• <i>Lactobacillus Plantarum</i></li> <li>• <i>Lactobacillus Rhamnosus</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium</i></li> <li>• <i>Streptococcus termophilus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición de los mediadores proinflamatorios</li> <li>• Inhibición de <i>Streptococcus mutans</i></li> </ul>
<b>Bacterias no ácido- lácticas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Propionobacterium</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición de <i>Candida albicans</i></li> <li>• Hiposalivación</li> </ul>
<b>Levaduras no patogénicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Saccharomyces boulardi</i></li> <li>• <i>Saccharomyces cerevisiae</i></li> </ul>	Impacto en sistema inmune
<b>Bacterias no formadoras de esporas</b>	Desconocido

Cuadro 2. Clasificación de los probióticos<sup>31</sup>.

La investigación sobre probióticos ha sido ampliamente estudiada en el ámbito de la medicina y especialmente en el sistema digestivo. La terapia ha demostrado ser claramente efectiva en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales como diarreas de distintas etiologías, gastroenteritis, intolerancia a la lactosa, enfermedades intestinales inflamatorias, infecciones y, más recientemente, la disminución del riesgo de padecer cáncer de colon<sup>1,16,17-22,67,143,147-149</sup>.

También, ha sido estudiada su aplicación en la potenciación del sistema inmune, la reducción de los niveles de colesterol, la prevención y tratamiento de reacciones alérgicas, en enfermedades bucodentales, en enfermedades respiratorias, urología y cuadros de eczema atópico<sup>143,148,150,151</sup>. En 1954, empezó a reportarse el uso de bacterias ácido lácticas en el área de la odontología<sup>138</sup>. Los beneficios de los probióticos siguen demostrándose, aunque la evidencia científica es menor y deben realizarse más estudios a largo plazo<sup>67,137</sup>.

### *2.1.2.2 Criterios de los probióticos*

Para ser considerados probióticos, los siguientes criterios deben ser cumplidos<sup>14,21,31,152</sup>:

- Ser capaz de generar beneficios al huésped.
- Ser de origen humano.
- Tener alta viabilidad celular.
- No debe ser patogénico ni tóxico.
- Ser capaz de interactuar o enviar señales a las células encargadas de la respuesta inmune.
- Ser capaz de reducir la adhesión de patógenos a superficies (mucosa gástrica, células epiteliales y especializadas humanas).
- Ser capaz de influenciar la actividad metabólica.
- Ser capaz de sobrevivir y metabolizar en ambientes hostiles. Ej. Resistencia al pH bajo y ácidos orgánicos (acidez gástrica y sales biliares).
- Actividad hidrolítica sobre sales biliares.
- Cultivarse fácilmente.
- Debe ser estable y capaz de mantener su viabilidad en periodos de almacenamiento.

### *2.1.2.3 Mecanismo de acción de los probióticos*

Inhibición de organismos específicos<sup>31</sup>:

- Inhibición de adhesión y colonización de patógenos, además de evitar formación de biofilm.

- Inhibición del crecimiento de patógenos gracias a sustancias como ácidos orgánicos, peróxido de hidrogeno y bacteriocinas contra patógenos bucales.

Efectos en la respuesta del huésped<sup>31</sup>:

- Inhibición de colágenasas y reducción de moléculas asociadas a inflamación.
- Inducir la expresión de proteínas citoprotectoras de las superficies celulares.
- Modulación de las vías proinflamatorias inducidas por patógenos.
- Prevención de apoptosis inducida por las citoquinas.
- Modulación de la respuesta inmune del huésped.

#### 2.1.2.4 Principales beneficios atribuidos a los microorganismos probióticos

Los efectos de los microorganismos probióticos sobre enfermedades humanas que se han observado en los últimos años incluyen<sup>153</sup>:

- Mejoría de los problemas de intolerancia a la lactosa.
- Prevención de las infecciones del tracto intestinal.
- Influencia positiva sobre la flora intestinal.
- Mejoramiento del sistema inmunológico.
- Reducción de las reacciones inflamatorias y alérgicas.
- Tratamiento de infecciones por *Helicobacter pylori*.
- Producción de nutrimentos.
- Mejora la absorción del calcio, disminuyendo el riesgo de osteoporosis.
- Actividad antitumoral.
- Disminución y metabolismo del colesterol.
- Prevención de enfermedades cardiacas e hiperlipidemia.
- Efecto antihipertensivo.
- Prevención y control de enfermedades urogenitales.

- Regulación de la motilidad intestinal.
- Prevención de la diarrea asociada al consumo de antibióticos.

La evidencia científica que sustenta las acciones benéficas producidas por los probióticos, destaca estas acciones de manera divulgativa, por lo que deben ser corroborados por estudios clínicos independientes y publicados en revistas de carácter científico contrastado para su aceptación real.

#### 2.1.2.5 Género *Lactobacillus*

El término *Lactobacillus* es la unión de un prefijo y una raíz: *lacto* que significa leche y *bacillus* que quiere decir en forma de vara o barra. Los *lactobacillus* son las principales especies utilizadas con actividad probiótica y terapéutica, son bacterias Gram+, anaerobias y estrictamente fermentativas, de tipo bacilar, que varían de bacilos largos y delgados a cortos y curvados. Su distribución se ve afectada por varios factores ambientales que incluyen pH, disponibilidad de oxígeno, nivel de sustratos específicos, presencia de secreciones e interacción bacteriana. Resisten mejor a condiciones de acidez que las demás bacterias ácido lácticas y pueden crecer en valores de pH 4 o 5<sup>154,155</sup>.

La producción de ácido láctico hace que su ambiente sea ácido, lo cual inhibe el crecimiento de bacterias patógenas. Muchos *Lactobacillus* son los únicos seres vivos que no requieren hierro para vivir y tienen una tolerancia extremadamente alta al peróxido de hidrógeno. Normalmente es una especie benigna e incluso necesaria, habitan en el cuerpo humano y el de otros animales. Algunas especies de *Lactobacillus* son usadas industrialmente para la producción de yogur y otros alimentos fermentados que contienen dicho género probiótico como suplemento dietético<sup>154,155</sup>.

### a. *Lactobacillus reuteri*

Es una de las pocas especies probióticas cuyo hábitat natural es el tracto digestivo de mamíferos y aves. Es una de las primeras especies bacterianas para establecerse de forma natural en la microbiota normal del recién nacido, la mayoría de las otras cepas probióticas son solamente temporales o transitorios habitantes del tracto gastrointestinal, derivadas de la ingesta de alimentos<sup>154,156</sup>.

En los seres humanos, *Lactobacillus reuteri* se ha aislado a partir de: leche materna, boca (saliva), estomago, intestino delgado (duodeno e íleon), colon (intestino grueso), excrementos y la vagina<sup>154,156</sup>.

*Lactobacillus reuteri* fue reconocida y registrada en las clasificaciones científicas de bacterias del ácido láctico, agrupada por error como miembro de *Lactobacillus fermentum*. Pero en la década de 1960, el microbiólogo alemán Gerhard Reuter pudo distinguir *Lactobacillus reuteri* de *Lactobacillus fermentum* y reclasificó la especie como “*Lactobacillus fermentum* Biotipo II”<sup>154,157</sup>.

En 1980 Kandler y cols., identificaron la bacteria como una especie distinta y eligieron el nombre de la especie como “*reuteri*” en honor a su descubridor. La primera cepa de *Lactobacillus reuteri* para uso humano fue aislada en 1990, de la leche materna de una madre que vivía en los Andes. Esta cepa fue depositada en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) como *Lactobacillus reuteri* SD 2112 (SD=fuerte), más tarde se le dio el número ATCC 55730<sup>154,157</sup>.

En el año 1985, el profesor Steven Lindgren de la Universidad Sueca de Ciencias Agrícolas en Uppsala, Suecia y el profesor Walter Dobrogosz de la Universidad Estatal de Carolina del Norte, EE.UU, descubrieron las propiedades antimicrobianas del *Lactobacillus reuteri*, cuando observaron la capacidad de la bacteria para producir una sustancia llamada Reuterina, que posee una actividad de amplio espectro contra los patógenos intestinales comunes<sup>154</sup>.

En el año 2007, *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 fue reemplazada por la “versión hija”, cuya única diferencia entre las cepas es la pérdida de dos plásmidos de

ATCC 55730 que llevaron a la resistencia a la tetraciclina y la lincomicina, respectivamente. Sin embargo, en la actualidad se ha demostrado la irrelevancia de los genes de los plásmidos en las funciones de las cepas, además se confirmó que todas las funciones relacionadas con probióticos probados de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, se retienen de los *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, otras cepas humanas que se utilizan comercialmente son *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289 Y ATCC PTA 6475<sup>154,157</sup>.

#### *a.1 Lactobacillus reuteri Prodentis®*

Es un complemento alimenticio oral que contiene la bacteria ácido láctico *Lactobacillus reuteri*, aislada originalmente de un ser humano con una óptima salud bucal, sin problemas de caries ni enfermedad periodontal. *Lactobacillus reuteri* fue patentado como Prodentis® por la compañía de salud sueca BioGaia. *Lactobacillus reuteri* Prodentis® está disponible como pastillas y chiclets, tiene sabor a menta fresca y se disuelve lentamente en la boca; los ingredientes activos se distribuyen en la boca y se adhieren a la mucosa bucal, además las pastillas y gomas de mascar contienen sucralosa para ayudar a mantener la mineralización de los dientes. Cada comprimido contiene por lo menos 200 millones de bacterias de *Lactobacillus reuteri* en vivo, hasta la fecha de caducidad del producto. La dosis diaria recomendada de Prodentis® es un comprimido diario por la noche, durante 3 meses, después de la rutina de higiene bucal, su consumo es seguro para niños, ancianos y embarazadas<sup>154,157</sup>.

#### *2.1.2.6 Uso de probióticos en odontología*

En la cavidad bucal, los probióticos deben ser capaces de adherirse a las superficies bucales y formar parte del biofilm, actuando como una capa protectora para los tejidos. Este biofilm mantiene las bacterias patógenas fuera de los tejidos,

ocupando el espacio que los patógenos invadirían en ausencia del mismo, para competir con bacterias cariogénicas y periodontales<sup>67,143,158</sup>.

Las cepas probióticas son capaces de interactuar directamente sobre el biofilm dental, logrando<sup>67,159</sup>:

- Ser mediador en la unión de los microorganismos bucales o proteínas (formación del biofilm).
- Actuar en la formación del biofilm compitiendo con las uniones bacteria-bacteria.
- Actuar compitiendo con los microorganismos bucales por los sustratos disponibles.
- Producir sustancias químicas que inhiban las bacterias bucales (sustancias antimicrobianas).

Entre las acciones indirectas que ejercen sobre cavidad bucal se hallan<sup>67,159</sup>:

- Modular la función sistémica inmune.
- Ejercer efecto en la inmunidad local.
- Ejercer efecto en los mecanismos de defensa no inmunológicos.
- Regulación de la permeabilidad de la mucosa.
- Selección del desarrollo de la microflora mediante la colonización de especies menos patógenas.

Diversas investigaciones han determinado los efectos beneficiosos de las cepas probióticas en el control de caries, ya que además de disminuir el número de *Streptococcus mutans* presente en saliva, logran neutralizar las condiciones acidas que se dan y en la medida de lo posible, son capaces de fomentar la remineralización. En el caso de la *Candida*, estudios evidenciaron la disminución del crecimiento de *Candida albicans* (luego de la aplicación de *Lactobacillus rhamnosus* en menor

grado que el *Streptococcus mutans*, mientras que en el caso de la halitosis, se observó, gracias a la aplicación de *Lactobacillus salivarius*, la disminución significativa de los parámetros que definen el mal aliento en pacientes con esta condición tanto fisiológica como patológica<sup>67-69</sup>.

#### 2.1.2.6.1 *Uso de probióticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal*

En el caso de la enfermedad periodontal, la actual visión de la etiología de la inflamación periodontal relacionada con el biofilm considera tres factores que determinan si la enfermedad se desarrollará en un sujeto: la susceptibilidad del huésped, la presencia de especies patógenas y la reducción o ausencia de las llamadas bacterias beneficiosas. Modificar la respuesta del huésped mediante el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa-2, puede generar el riesgo de padecer efectos secundarios. Por este motivo, el tratamiento de elección se basa en el desbridamiento mecánico de los sacos subgingivales en combinación con una mejora en el control de biofilm dental por parte del paciente. Tras completar la fase higiénica, con un adecuado desbridamiento y motivando e instruyendo al paciente en el control de biofilm dental, la flora bucal pasa a ser, una flora compatible con la salud, pero esta microbótica menos patógena es solo temporal, ya que a las pocas semanas o meses se restablece una flora más agresiva que depende del nivel de higiene bucal, la eficacia del desbridamiento subgingival y de los sacos residuales<sup>67</sup>.

El uso de antibióticos o antisépticos bucales o sistémicos, no mejora el efecto de la terapia periodontal a largo plazo. Por esta razón, algunos autores han comenzado a centrarse en el tercer factor etiológico: la reducción y ausencia de bacterias beneficiosas. Desde un punto de vista teórico, la restauración de esas bacterias mediante los probióticos parece ser interesante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Estudios en los cuales fueron utilizadas cepas probióticas de *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus salivarius*, mostraron mejoría en todos los parámetros periodontales, reducción significativa en el índice de biofilm dental,

disminución del sangrado al sondaje, disminución del volumen de fluido crevicular, además de confirmar el efecto modulador de los probióticos sobre la respuesta inmune. También se observó un aumento radiográfico del nivel y la densidad ósea tras la aplicación subgingival de bacterias probióticas después del RAR, además de la disminución de *Porphyromonas gingivalis*<sup>67,137</sup>.

#### *2.1.2.6.1.1 Probióticos comerciales para el tratamiento de la enfermedad periodontal*

Algunos productos con contenido probiótico se encuentran actualmente siendo comercializados, entre ellos<sup>31</sup>:

- Gum PerioBalance<sup>®</sup> (Sunstar, Suiza): este es probablemente el primer probiótico específicamente formulado para combatir la enfermedad periodontal. Contiene una combinación patentada de dos cepas probióticas de *Lactobacillus reuteri* especialmente seleccionadas por sus propiedades sinérgicas para combatir bacterias criogénicas y periodontopatógenas. Cada tableta contiene una dosis de  $2 \times 10^8$  células vivas de *Lactobacillus reuteri* Prodentis<sup>®</sup>. Los usuarios deben consumir una tableta diaria, ya sea entre cada comida o en la noche luego del cepillado, para permitir al probiótico desplazarse a través de toda la cavidad bucal y adherirse a todas las superficies dentales<sup>31,160</sup>.
- PeriBiotic<sup>®</sup> (Designs for Health, Inc.): es una pasta dental natural, libre de flúor con contenido de Dental-Lac, un probiótico denominado *Lactobacillus paracasei* no encontrado en otras pastas dentales<sup>31,160</sup>.

- Bifidumbacterin<sup>®</sup>, Acilact<sup>®</sup>, Vitanar<sup>®</sup> (Alfarm Ltd., Moscú, Rusia): la preparación de este producto consiste de cinco bacterias ácido lácticas vivas, es usado para mejorar tanto los parámetros clínicos como microbiológicos en gingivitis y periodontitis. Luego de la terapia periodontal convencional, 2 tabletas deben ser disueltas en boca, tres veces al día por 20-30 para observar los efectos<sup>31,142</sup>.
- Wakamate D<sup>®</sup> (Wakamoto Pharmaceutical Co., Tokio, Japón): Estas tabletas probióticas contienen  $6.5 \times 10^8$  unidades formadoras de colonias (UFC) por tableta de *Lactobacillus salivarius* WB21 y xilitol (280 mg/ tableta). Fue originalmente preparado para contribuir con el equilibrio de la microbiota intestinal proveyendo *Lactobacillus salivarius* WB21 (probiótico acidófilo)<sup>31,161</sup>.
- Prodentis<sup>®</sup> (BioGaia, Estocolmo, Suecia) estas tabletas probióticas son una combinación de dos cepas de *Lactobacillus reuteri* con contenido mínimo de  $1 \times 10^8$  UFC para cada una de las cepas DSM 17938 y ATCC PTA 5289<sup>31,57</sup>.

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

En el presente capítulo se describe la metodología utilizada a lo largo del estudio, orientada a responder las preguntas de investigación y al cumplimiento del objetivo planteado. Al inicio, se presenta el alcance y diseño de la investigación, para continuar con las estrategias de búsqueda utilizadas, especificándose las fuentes de información y los criterios de búsqueda. Seguidamente, se presentan las estrategias de selección, donde se incluyen los criterios de inclusión y exclusión, para finalizar con las estrategias de análisis, en las que se explica en detalle el proceso de análisis de la documentación recolectada.

#### **3.1 Alcance y diseño de investigación**

Según Hernández y cols.<sup>162</sup>, el estudio tiene un alcance descriptivo, ya que busca describir la eficacia del probiótico *lactobacillus reuteri* como tratamiento coadyuvante en la enfermedad periodontal, a partir de los resultados expuestos en publicaciones científicas. Además, se ubica dentro del enfoque cualitativo, debido a que se busca la interpretación abierta de la información recolectada, en el contexto natural en el que ocurre el fenómeno, sin ser sometida a una medición numérica. Hernández y cols.<sup>162</sup>, también definen este estudio como una investigación con diseño documental, ya que se realiza a través de la consulta de documentos, que en este caso constituyen la unidad de análisis (artículos electrónicos, libros, revistas, entre otros) y, de corte transeccional, debido a que el análisis de los estudios se hará en una sola

intención, es decir, se recolectan los datos en un tiempo único, para describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado.

### 3.2 Estrategias de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática durante el lapso de tiempo comprendido entre junio del 2018 y mayo del 2019, a través de fuentes de información científica digital, con el fin de dar respuesta al objetivo de la investigación.

La búsqueda incluyó los descriptores Medical Subject Headings (MeSH): “periodontal disease”, “probiotics” y “*Lactobacillus reuteri*”, además del operador lógico “AND”. En el caso de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), se utilizaron: “enfermedad periodontal” y “probióticos”, además del operador lógico “Y”.

#### 3.2.1 Fuentes de información

Las fuentes de información electrónicas utilizadas fueron MEDLINE (vía PubMed), Elsevier (vía ScienceDirect), Biblioteca Cochrane, Lilacs (vía Bireme), Scielo, Google Académico y el catalogo publico electrónico de los Servicios Bibliotecarios de la Universidad de Los Andes (SERBIULA).

Fuentes de información	Combinación de descriptores
MEDLINE (vía PubMed)	MeSH: “periodontal disease” AND “probiotics”, “periodontal disease” AND “ <i>Lactobacillus reuteri</i> ”. DeCS: “enfermedad periodontal” Y “probióticos”.
Elsevier	MeSH: “periodontal disease” AND

	<p>“probiotics”, “periodontal disease” AND  “<i>Lactobacillus reuteri</i>”.</p> <p>DeCS: “enfermedad periodontal” Y  “probióticos”.</p>
Cochrane	<p>MeSH: “periodontal disease” AND  “probiotics”, “periodontal disease” AND  “<i>Lactobacillus reuteri</i>”.</p>
Lillacs (vía Bireme)	<p>MeSH: “periodontal disease” AND  “probiotics”, “periodontal disease” AND  “<i>Lactobacillus reuteri</i>”.</p> <p>DeCS: “enfermedad periodontal” Y  “probióticos”.</p>
Scielo	<p>MeSH: “periodontal disease” AND  “probiotics”, “periodontal disease” AND  “<i>Lactobacillus reuteri</i>”.</p> <p>DeCS: “enfermedad periodontal” Y  “probióticos”.</p>
Google Académico	<p>MeSH: “periodontal disease” AND  probiotics, “periodontal disease” AND  “<i>Lactobacillus reuteri</i>”.</p> <p>DeCS: “enfermedad periodontal” Y  “probióticos”.</p>
SERBIULA	<p>“Probióticos”.</p>

**Cuadro 3.** Fuentes de información y combinaciones de descriptores con la búsqueda de evidencia científica para esta revisión sistemática.

## **3.2.2 Criterios de búsqueda**

### *3.2.2.1 Idioma*

Se seleccionaron artículos en español, inglés, portugués e italiano, sin importar el lugar y/o país de la publicación.

### *3.2.2.2 Tiempo*

Estudios realizados en el periodo comprendido entre los años 2009 y 2019.

### *3.2.2.3 Filtros*

Con el fin de obtener información más específica acerca del tema investigado, se emplearon filtros prediseñados en las fuentes de información consultadas, tales como: “fechas de creación (create-date)” y “fechas de publicación (date-publication)”, además de “especie (humanos)” y “tipo de artículo (ensayos clínicos-clinical trials/revisiones sistemáticas-systematic reviews)” en el caso de la fuente de información electrónica MEDLINE (vía PubMed). Con respecto a Google Académico, se recurrió al uso del filtro “intervalo específico”, mientras que en el caso de las bibliotecas digitales Scielo y Elsevier, la información fue filtrada mediante la opción “año de publicación”, en la que fue seleccionada la información publicada durante los años correspondientes al intervalo de tiempo previamente especificado.

## **3.3 Estrategias de selección**

La información contenida en cada uno de los estudios fue analizada mediante la técnica de skimming & scanning, haciendo especial énfasis en las secciones:

introducción y materiales y métodos, con la finalidad de filtrar los artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión descritos a continuación, los cuales fueron descartados progresivamente hasta completar la selección de los estudios aptos para llevar a cabo la investigación.

### **3.3.1 Criterios de inclusión**

Para la selección de los estudios se consideraron los siguientes aspectos:

- Tipo de estudios: ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de la literatura.
- Estudios realizados en población humana.
- Estudios donde el uso del probiótico *Lactobacillus reuteri* haya sido exclusivo para el tratamiento de gingivitis o periodontitis.
- Sin limitación de formas de presentación del probiótico *Lactobacillus reuteri*: tabletas, gomas de mascar, enjuagues bucales, entre otros.
- Estudios con adecuada especificación de datos y procedimientos (cantidad de participantes, instrumentos de medición, fecha de publicación y nombre del autor(es)).

### **3.3.2 Criterios de exclusión**

A través de los criterios de exclusión, se permitió exceptuar de la presente revisión sistemática, aquellos trabajos con las siguientes características:

- Estudios *in vitro* y revisiones tradicionales de la literatura.
- Estudios en animales.

### **3.4 Estrategias de análisis**

Los estudios seleccionados, se organizaron y clasificaron en carpetas electrónicas, esta clasificación fue realizada por patología (gingivitis o periodontitis). Se asignaron números guías útiles para listados de registro y cronología de análisis. Luego de esto, se procedió a la lectura total y minuciosa de cada uno de los estudios, con la finalidad de ubicar los elementos aseveradores o no de efectividad del probiótico en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

## **CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS Y ANÁLISIS**

En este apartado, se exponen los resultados producto de la revisión de los estudios que reportan la efectividad del uso de cepa probiótica bacteriana *Lactobacillus reuteri* como coadyuvante al tratamiento de la enfermedad periodontal. Dichos resultados son presentados de manera narrativa y en prosa, apoyados por tablas y divididos en dos grupos: el primero referente al uso del *Lactobacillus reuteri* en el tratamiento de la gingivitis y el segundo grupo referente a los resultados correspondientes al tratamiento de la periodontitis, con esto se busca dar respuesta al objetivo de la investigación.

#### **4.1 Descripción de los estudios**

De la búsqueda de información electrónica se obtuvieron 98 estudios, extraídos a partir de las fuentes de información mencionadas a continuación: MEDLINE (via PubMed), Elsevier (via ScienceDirect), Biblioteca Cochrane, Lilacs (via Bireme), Scielo, Google Académico y el catalogo publico electrónico de los Servicios Bibliotecarios de la Universidad de Los Andes (SERBIULA). De estos 98 estudios, se seleccionaron 32, que al ser analizados en su totalidad se observó en 15 de ellos, falta de especificidad en los datos, fechas de publicación fuera del intervalo de tiempo estipulado y mala calidad de los mismos, por lo que solo 17 ensayos clínicos (en los que participaron 638 sujetos) cumplían con los criterios de inclusión. En la siguiente tabla puede observarse el número de artículos hallados por fuente de información.

Fuentes de información	Artículos encontrados	Artículos seleccionados
MEDLINE (vía PubMed)	47	12
Elsevier (vía ScienceDirect)	3	0
Biblioteca Cochrane	9	0
Lilacs (vía Bireme)	3	1
Scielo	8	1
Google Académico	27	3
SERBIULA	1	0
Total	98	17

**Tabla 1.** Número de artículos hallados en cada fuente de información.

#### 4.2 Efectividad del probiótico *Lactobacillus reuteri* en gingivitis

La gingivitis consiste en la inflamación de la encía, ya sea como único resultado de la acumulación de biofilm dental, factores de riesgo sistémicos o locales o, influenciada por el consumo de medicamentos. El diagnóstico de esta patología bucal se ha limitado a la situación clínica en la cual la inflamación gingival del periodonto no ha producido su progresiva destrucción<sup>76</sup>. El tratamiento convencional se basa en el mantenimiento de una buena higiene bucal mediante una correcta técnica de cepillado y el uso de hilo dental, además de enjuagues bucales<sup>72</sup>.

Con respecto al uso del probiótico *Lactobacillus reuteri* para tratar esta patología, se obtuvieron cinco ensayos clínicos en los que participaron 213 individuos, mayores de 15 años y tratados con terapia probiótica a base de *Lactobacillus reuteri* por un lapso de tiempo comprendido entre 2 semanas y 3 meses, a partir de los cuales se pudo evidenciar la efectividad del probiótico *Lactobacillus reuteri* en el tratamiento de la misma, el cual fue aplicado en las presentaciones goma de mascar y tabletas, en combinación con una buena higiene oral (cepillado e uso de

hilo dental), tartrectomía y profilaxis. Se pudo observar la disminución del biofilm dental<sup>163-165</sup> y de las citoquinas proinflamatorias<sup>166</sup>, además de la reducción de microorganismos periodontopatógenos<sup>167</sup> y sangrado al sondaje<sup>164-166</sup>. Sin embargo, en dos de los estudios no se observó impacto clínico asociado ni diferencias significativas que influyeran sobre la reacción inflamatoria ni el biofilm dental y su composición<sup>166,167</sup>.

A continuación se presentan en la Tabla 2, los ensayos clínicos analizados.

Año + autor	Interacción				Participantes	Resultados
	Experimental	Control*	Dosis/posología	Combinación		
2009 Iniesta y cols. <sup>167</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM-17938 y ATCC PTA5289 (2x10 <sup>8</sup> UFC). <b>Tabletas</b> (BioGaia AB, Estocolmo, Suecia)	Placebo <b>Tabletas</b>	1 tableta diaria (disuelta en boca) por 28 días.	-Profilaxis inicial -Cepillado -Hilo dental	Grupo experimental=20 Grupo placebo=20	Se observó la disminución de ciertas especies periodontopatògenas en la microbiota subgingival sin observarse impacto clínico asociado.
2013 Hallstrom y cols. <sup>166</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC55730 y ATCC PTA5289 (1 x 10 <sup>8</sup> UFC). <b>Tabletas</b> (BioGaia AB, Estocolmo, Suecia)	Placebo <b>Tabletas</b>	2 tabletas diarias (disueltas en boca) durante 3 semanas.	-Tartrectomía + profilaxis	Grupo experimental=9 Grupo placebo=9	No se observaron diferencias significativas que influyeran sobre el biofilm dental, reacción inflamatoria o composición del biofilm durante la gingivitis experimental.
2016 Schlangenhauf y cols. <sup>163</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 5289 (≥108 UFC) y <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 (≥108 UFC) <b>Tabletas</b> (BioGaia AB, Estocolmo, Suecia)	Placebo <b>Tabletas</b>	2 tabletas diarias (disueltas en boca) durante 2 semanas.	-Cepillado	Grupo experimental=24 Grupo placebo =21	El limitado número de participantes en este estudio, pudo afectar la validez de los resultados, sin embargo, fue demostrada la eficacia del <i>Lactobacillus reuteri</i> en el tratamiento de la gingivitis asociada al embarazo, incluso sin la existencia de técnicas profesionales de remoción del biofilm dental e higiene bucal.
2017 Sabatini y cols. <sup>164</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 y ATCC PTA 5289 <b>Tabletas</b> (Reuterinos®)	Placebo <b>Tabletas</b>	Tabletas (disueltas en boca) administradas por un periodo de 30 días.	-Cepillado -Hilo dental	Grupo experimental = 40 Grupo placebo = 40	El uso de probióticos puede ser considerado efectivo en la reducción de biofilm y

						sangrado al sondaje, en pacientes con gingivitis asociada a diabetes tipo II.
2018 Bravo y cols. <sup>165</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> (2 x 10 <sup>8</sup> UFC) <b>Tabletas</b> (BioGaia AB, Estocolmo, Suecia)	Placebo <b>Tabletas</b>	1 tableta diaria (disuelta en boca) por 3 meses.	-Cepillado -Hilo dental -Tartrectomía	Grupo experimental = 15 Grupo placebo = 15	El <i>Lactobacillus reuteri</i> es capaz de reducir significativamente la inflamación gingival severa.

\*El placebo recibido por el grupo control (tabletas, goma de mascar y enjuague bucal) presentaba el mismo aspecto, sabor, olor y consistencia que el producto con contenido probiótico recibido por el grupo experimental.

**Tabla 2.** Ensayos clínicos analizados acerca del uso del probiótico *Lactobacillus reuteri* en el tratamiento de la gingivitis.

### 4.3 Efectividad del probiótico *Lactobacillus reuteri* en periodontitis

La periodontitis es una patología inflamatoria de origen bacteriano, que se origina cuando los patógenos periodontales son capaces de colonizar la cavidad bucal, evadir los mecanismos de defensa antimicrobiana del huésped y producir sustancias capaces de destruir directamente los tejidos. La formación de sacos periodontales, pérdida de hueso alveolar y de inserción, así como sangrado, exudado y movilidad dental en estadios avanzados, son los principales signos de su establecimiento<sup>76,78,79</sup>. El tratamiento para el control de la periodontitis se basa en una adecuada higiene bucal mediante una correcta técnica de cepillado, uso de hilo dental y enjuague bucal, en conjunto con terapia periodontal convencional como tartrectomía manual o ultrasónica y RAR. Son necesarias varias sesiones de instrumentación periodontal en las que progresivamente se ira profundizando en el interior de los sacos y se irá controlando la mejoría en los índices de higiene bucal<sup>109-115</sup>.

En cuanto al uso del probiótico *Lactobacillus reuteri* en el tratamiento de la periodontitis, se encontraron doce ensayos clínicos que cumplieran con los criterios de inclusión, en los que participaron 425 individuos, en edades comprendidas entre 18 y 59 años y tratados con terapia probiótica a base de *Lactobacillus reuteri* por un lapso de tiempo comprendido entre 15 días y tres meses, a partir de los cuales se demostró la efectividad del *Lactobacillus reuteri* en el tratamiento de la periodontitis, aplicado en presentación de tabletas, goma de mascar y enjuague bucal y, en combinación con una buena higiene oral, trartrectomía y RAR, observándose mejoría de los parámetros periodontales: índice gingival<sup>52,168-174</sup>, índice de placa<sup>52,168-170,175</sup> y profundidad de los sacos<sup>52,168-176</sup>, además de disminución de la actividad inflamatoria (inhibición de la TNF-a, IL-1b and IL-17)<sup>176</sup> y la recolonización bacteriana<sup>52,168,170</sup>, así como también, ganancia notoria de inserción epitelial<sup>171-174</sup>. Sin embargo, en otros estudios no se evidenciaron cambios significativos en cuanto a los índices gingival<sup>177</sup> y de biofilm

dental<sup>173,177</sup>, además de observarse una mejoría respecto al sangrado, profundidad al sondaje y nivel de inserción, sin cambios significativos entre grupos<sup>177</sup>, mientras que en el caso de otro estudio, solo se observaron diferencias significativas respecto al radio de acción de los microorganismos en la placa subgingival del grupo experimental<sup>178</sup>.

A continuación se presentan en la Tabla 3, los ensayos clínicos analizados.

Año + autor	Interacción				Participantes	Resultados
	Experimental	Control*	Dosis/posología	Combinación		
2010 Vivekananda y cols. <sup>52</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM17938 y ATCC PTA 5289 (Prodentis®) (1 x 10 <sup>8</sup> UFC). <b>Tabletas</b> (BioGaia AB, Estocolmo, Suecia)	Placebo <b>Tabletas</b>	2 tabletas diarias (mañana y noche) disueltas en boca por 21 días.	-Tartrectomía + RAR -Cepillado	Grupo experimental=15 Grupo placebo=15	Se recomendó el uso del <i>Lactobacillus reuteri</i> durante la terapia no quirúrgica y la fase de mantenimiento del tratamiento periodontal, además, esta terapia podría servir como complemento útil o alternativa al tratamiento periodontal cuando el RAR esté contraindicado.
2010 Sinkiewicz y cols. <sup>174</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 5289 y ATCC 55730 (2 x 10 <sup>8</sup> UFC). <b>Goma de mascar</b> (BioGaia AB, Estocolmo, Suecia)	Placebo <b>Goma de mascar</b>	2 tabletas diarias (mañana y noche), mascadas por un mínimo de 10 minutos, durante 12 semanas.	X	Grupo experimental=11 Grupo placebo=12	No se observaron cambios en la microbiota supra y subgingival, sin embargo, el aumento y mantenimiento del índice de biofilm dental en los grupos control y experimental, respectivamente, puede indicar efectividad del probiótico en la población estudiada.
2012 Vicario y cols. <sup>171</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730 y ATCCPTA 5289 (2 x 10 <sup>8</sup> UFC).	Placebo <b>Tabletas</b>	1 tableta diaria (disuelta en boca) por 30 días.	-Cepillado	Grupo experimental=10 Grupo placebo=9	La administración oral de <i>Lactobacillus reuteri</i> (Prodentis) mejoró los

	<b>Tabletas</b> (Gum PerioBalance®, Sunstar Suisse S.A., Etoy, Suiza)					resultados clínicos (índice de biofilm gingival, sangrado al sondaje y profundidad de los sacos) a corto plazo en pacientes no fumadores con periodontitis crónica de inicial a moderada.
2013 Teughels y cols. <sup>168</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 y ATCC PTA 5289 (1 x 10 <sup>8</sup> UFC). <b>Tabletas</b> (BioGaia AB, Estocolmo, Suecia)	Placebo <b>Tabletas</b>	2 tabletas diarias (disueltas en boca, mañana y noche) durante 12 semanas.	-Cepillado -Clorhexidina 0,12% -Tartrectomía + RAR	Grupo experimental=15 Grupo placebo=15	La disminución de los parámetros clínicos periodontales, siendo significativa la reducción de la profundidad de los sacos, al igual que de <i>Porphyromonas gingivalis</i> , permite concluir que la administración oral de pastillas de <i>Lactobacillus reuteri</i> podría ser un complemento útil a la terapia convencional en la periodontitis crónica.
2014 Szkardkiewicz y cols. <sup>172</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 5289 (Prodentis®) (1 x 10 <sup>8</sup> UFC). <b>Tabletas</b> (BioGaia AB, Estocolmo, Suecia)	Placebo <b>Tabletas</b>	2 tabletas diarias (disueltas en boca, mañana y noche) durante 2 semanas.	-Cepillado -Tartrectomía + RAR	Grupo experimental=24 Grupo placebo=14	El uso del <i>Lactobacillus reuteri</i> en los casos de periodontitis crónica es capaz de disminuir las citoquinas proinflamatorias (inhibición de la TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ and IL-17) y mejorar los parámetros periodontales,

						también puede resultar en la reducción de actividad de los procesos mórbidos.
2015 Penala y cols. <sup>173</sup>	<i>Lactobacillus salivarius</i> ( $2 \times 10^9$ CFU) y <i>Lactobacillus reuteri</i> ( $2 \times 10^9$ CFU) <b>Enjuague bucal + cápsulas</b> (Unique Biotech Laboratories, Hyderabad, India)	Placebo <b>Enjuague bucal + cápsulas</b>	Enjuagues por un minuto con el contenido de 1 cápsula, disuelto en 10 mL de agua destilada, 2 veces diarias durante 14 días.	-Cepillado -Tartrectomía + RAR	Grupo experimental=15 Grupo placebo=14	La disminución de profundidad en los sacos evaluada en el grupo experimental demostró que la combinación entre el tratamiento periodontal convencional y el uso de probióticos, puede ofrecer beneficios clínicos.
2015 Gizem y cols. <sup>169</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> <b>Tabletas</b> (BioGaia AB, Estocolmo, Suecia)	Placebo <b>Tabletas</b>	2 tabletas diarias (disueltas en boca) por 3 semanas.	-Cepillado -Tartrectomía + RAR	Grupo experimental=15 Grupo placebo=15	Los comprimidos de <i>Lactobacillus reuteri</i> pueden ser un suplemento útil en sacos moderadamente profundos de pacientes con periodontitis crónica, además de actuar positivamente en la disminución del proceso inflamatorio.
2015 Tekce y cols. <sup>170</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> (Prodentis®). <b>Tabletas</b> (BioGaia AB, Estocolmo, Suecia)	Placebo <b>Tabletas</b>	2 tabletas diarias (disueltas en boca) por 3 semanas.	-Cepillado -Tartrectomía + RAR	Grupo experimental=20 Grupo placebo=20	<i>Lactobacillus reuteri</i> puede ser muy útil como agente coadyuvante para disminuir la recolonización bacteriana, además de mejorar las características clínicas propias de la periodontitis crónica (índice gingival y

						de biofilm dental, sangrado al sondaje y profundidad de los sacos), aunque es necesario determinar la dosis exacta de probiótico en cada tableta
2018 Soares y cols. <sup>171</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus salivarius</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <b>Tabletas</b>	Placebo: Xilitol <b>Tabletas</b>	1 tableta diaria (disuelta en boca) por 90 días.	-Tartrectomía + RAR	Grupo experimental=30 Grupo placebo=30	Se observó reducción de la profundidad de los sacos periodontales, así como del sangrado al sondaje, además del aumento del nivel de inserción epitelial, lo que llevó a los autores a concluir que la administración oral de lactobacilos, es capaz de mejorar los parámetros periodontales.
2019 Theodoro y cols. <sup>172</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> <b>Tabletas masticables</b>	Placebo <b>Tabletas masticables</b>	2 tabletas diarias (masticadas) por 21 días.	-Tartrectomía + RAR	Grupo experimental=34 Grupo placebo=34	Se observó reducción tanto de la profundidad de los sacos periodontales, como del sangrado al sondaje en ambos grupos, siendo mayor en el grupo experimental, sin resultados significativos entre ambos grupos con respecto a la ganancia de inserción epitelial en sacos con profundidad de moderada a severa. Los autores concluyeron que el

						uso del <i>Lactobacillus reuteri</i> resulta efectivo para el control de la inflamación gingival, así como para la disminución de la profundidad de los sacos periodontales.
2019 Ikram y cols. <sup>173</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> (1× 10 <sup>12</sup> UFC) <b>Sachets (polvo)</b>	Placebo <b>Sachets (polvo)</b>	Contenido de 1 sachet diluido en agua (por vez) y aplicado en encía marginal con cepillo dental, 2 veces diarias por 12 semanas.	-Cepillado -Tartrectomía + RAR	Grupo experimental=14 Grupo placebo=14	En cuanto a los parámetros clínicos periodontales: disminución de profundidad de los sacos y sangrado al sondaje, así como aumento del nivel de inserción epitelial, se observó mejoría en ambos grupos, siendo más notoria en el grupo experimental. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la disminución del índice de biofilm dental. Se concluyó que el uso de probióticos, en conjunto con tratamiento periodontal convencional, aumenta la efectividad de su aplicación.
2019 Ikram y cols. <sup>174</sup>	<i>Lactobacillus reuteri</i> (1× 10 <sup>12</sup> UFC) <b>Sachets (polvo)</b>	Antibióticos: Amoxicilina 500 mg. (Amoxil <sup>®</sup> ,	<b>Grupo experimental:</b> Contenido de 1 sachet diluido en agua (por vez)	-Cepillado -Tartrectomía + RAR	Grupo experimental=15 Grupo placebo=15	Los resultados demostraron la disminución de los parámetros clínicos

		<p>GlaxoSmithKline Pakistan, Karachi, Pakistan).</p> <p>Metronidazol 400 mg. (Flagyl<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis Pakistan, Karachi, Pakistan).</p> <p><b>Tabletas</b></p>	<p>y aplicado en encía marginal con cepillo dental, 2 veces diarias por 12 semanas.</p> <p><b>Grupo control:</b> 1 tableta 3 veces diarias por 7 días.</p>			<p>periodontales: índice de placa, profundidad de sacos y sangrado al sondaje, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, se observaron diferencias significativas con relación al parámetro clínico periodontal: ganancia epitelial, donde se evidenciaron mejores resultados en el grupo sometido a terapia probiótica respecto al grupo sometido a tratamiento antibiótico. Los autores concluyeron en que tanto el uso de terapia probiótica como antibiótica, generan efectos beneficiosos similares en el tratamiento de la periodontitis.</p>
--	--	---	--	--	--	---

\*El placebo recibido por el grupo control (tabletas, goma de mascar y enjuague bucal) presentaba el mismo aspecto, sabor, olor y consistencia que el producto con contenido probiótico recibido por el grupo experimental.

**Tabla 3.** Ensayos clínicos analizados acerca del uso del probiótico *Lactobacillus reuteri* en el tratamiento de la periodontitis.

#### 4.4 Discusión

En el caso de la gingivitis, se logró observar diferencias significativas en cuanto a la disminución del índice gingival en dos de los ensayos clínicos analizados<sup>163,165</sup>, siendo el mismo caso para el índice de biofilm dental<sup>163-165</sup> y, coincidiendo con los resultados obtenidos por Toivianen y cols.<sup>42</sup> y Krasse y cols.<sup>53</sup> respecto al uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 y *Lactobacillus reuteri* en pacientes con compromiso gingival, no obstante, en dos estudios no se observaron diferencias significativas<sup>166,167</sup>. En cuanto a la presencia de citoquinas proinflamatorias, un estudio evidenció el incremento significativo de la concentración de citoquinas IL1-b e IL-18 en ambos grupos luego del tratamiento, mientras que la concentración de quimioquinas IL-8 y MIP1-b disminuyó significativamente, comparados con la evaluación inicial, sin obtenerse diferencias significativas que influyeran sobre la reacción inflamatoria<sup>166</sup>. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la disminución del factor de necrosis tumoral TNF-a<sup>163</sup>, contrastando con lo determinado por Twetman y cols.<sup>54</sup>, donde se observó la disminución significativa del TNF-a.

Con relación al volumen de fluido crevicular, un estudio demostró su aumento en ambos grupos, siendo significativo solo en el grupo control<sup>166</sup>, lo que descarta la teoría obtenida a partir de la investigación de Twetman y cols.<sup>54</sup>, donde se observó la disminución significativa del mismo en el grupo experimental. En cuanto al índice de sangrado al sondaje, en tres estudios se demostró su disminución significativa<sup>164-166</sup>, mientras que con respecto a la evaluación microbiológica, se observó la reducción no significativa (comparación entre ambos grupos) de microorganismos periodontopatógenos como *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Lactobacillus* spp. y *Prevotella intermedia* en muestras de saliva; si bien en el caso de la placa subgingival se observó la disminución de *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, esto no representó impacto clínico

asociado<sup>167</sup>. Sin embargo, en otro estudio no se observaron diferencias significativas<sup>166</sup>. Es importante destacar que en dos de los estudios, la terapia probiótica fue suministrada en conjunto con terapia periodontal convencional (tartrectomía)<sup>165,166</sup> obteniéndose buenos resultados, por lo que se pudo evidenciar que en el caso de la gingivitis, la aplicación del probiótico *Lactobacillus reuteri* resulta un tratamiento efectivo tanto aplicado de manera individual como en combinación con terapia periodontal convencional.

Acerca del uso del probiótico *Lactobacillus reuteri* en el tratamiento de la periodontitis, todos los ensayos clínicos analizados correspondían a pacientes diagnosticados con periodontitis crónica, a los cuales en diez de los estudios les fue aplicada terapia periodontal convencional previa aplicación del probiótico<sup>52,168-174,176,177</sup>. En este caso, se observó mejoría en cuanto a los índices gingival<sup>52,168-170,172</sup> y de biofilm dental<sup>52,168-170</sup>, disminución de sangrado<sup>52,170,172,173,176</sup> y profundidad al sondaje<sup>52,168-170,172,173,176</sup>, además de ganancia epitelial<sup>52,168,169,176</sup>, resultados observados en ambos grupos, siendo significativos para los grupos experimentales, al igual que lo determinado por Morales y cols<sup>49</sup>. bajo la utilización de enjuagues con contenido de cepa probiotica *Lactobacillus rhamnosus*. Sin embargo, en uno de los estudios<sup>173</sup> no se observó diferencia significativa alguna con relación a la disminución de biofilm bacteriano, en comparación con los resultados obtenidos de la aplicación solitaria de terapia periodontal convencional, mientras que en otro estudio<sup>177</sup> la dosis probiótica resultó de la combinación entre *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus salivarius*, investigación en la cual no se observaron cambios significativos para ninguno de los parámetros periodontales evaluados (índice gingival, de biofilm dental, profundidad y sangrando al sondaje, ganancia epitelial), caso contrario a lo ocurrido en el ensayo clínico llevado a cabo por Soares y cols.<sup>171</sup>, en el que los participantes fueron tratados con una mezcla probiótica entre *Lactobacillus reuteri*, *fermentum* y *acidophilus*, derivando en la disminución de la profundidad de los sacos y el sangrado y, a su vez, ganancia significativa de la inserción epitelial.

Con respecto a los niveles microbiológicos evaluados, se dividió disminución de *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Prevotella intermedia*, así como de bacterias anaerobias en tres de los estudios<sup>52,168,170</sup>, mientras que en dos de los estudios se observó disminución de las metaloproteinasas MMP-8 en fluido crevicular<sup>169</sup>, así como también de las citoquinas TNF-a, IL-1b e IL-17<sup>176</sup>, responsables de la inflamación, mismo caso observado a la comparación con los resultados obtenidos por DellaRiccia y cols.<sup>46</sup> respecto a los beneficios del *Lactobacillus brevis* (CD2) en enfermedad periodontal, donde se determinó la disminución de factores proinflamatorios como nitritos/nitratos, prostaglandinas, metaloproteinasas e IFN-γ. Estos resultados, pueden ser reforzados por los efectos obtenidos del estudio llevado a cabo por Ikram y cols.<sup>174</sup>, en el que se examinaron de forma simultánea, los efectos beneficiosos tanto del probiótico *Lactobacillus reuteri*, como de los antibióticos amoxicilina y metronidazol sobre la periodontitis, observándose resultados beneficiosos sin diferencias significativas entre ambos grupos en relación con el índice de placa, profundidad y sangrado al sondaje, no obstante, con respecto a la ganancia epitelial, los resultados significativos obtenidos favorecieron al probiótico.

Con relación a los estudios en los que no fue empleada terapia periodontal convencional previa aplicación del probiótico<sup>175,178</sup>, se observó en el grupo experimental de uno de los estudios<sup>175</sup>, disminución del índice de biofilm gingival, sangrado y profundidad al sondaje. En cuanto a la evaluación microbiológica, la placa supra y subgingival valorada en un segundo estudio<sup>178</sup>, indicó un aumento bacteriano no significativo entre ambos grupos, con diferencias significativas respecto al radio de acción de los microorganismos en la placa subgingival obtenida del grupo experimental.

Estos resultados permiten determinar el beneficio aportado por el probiótico *Lactobacillus reuteri* en pacientes con periodontitis, tanto solo como aplicado en combinación con terapia periodontal convencional, sin embargo no todos los estudios

reportaron resultados beneficiosos, por lo que resulta favorable continuar con la línea de investigación referente al tema.

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES**

Esta sección corresponde al último capítulo de este trabajo y es donde se exponen, en primera instancia, la conclusión convergentes de los resultados de esta revisión sistemática de la literatura acerca de la efectividad del probiótico *Lactobacillus reuteri* como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Seguidamente, se identifican algunas limitaciones que se presentaron durante su elaboración. Posteriormente, se ofrecen algunas recomendaciones generales, así como también ciertas sugerencias para futuras líneas de investigación que busquen responder las preguntas de investigación que busquen responder las preguntas de investigación pendientes en el vasto mundo de los probióticos, específicamente *Lactobacillus reuteri* y su uso en la periodoncia.

#### **5.1 Conclusión**

A la culminación de esta investigación y haciendo referencia a su objetivo, se concluye que, si bien se observaron resultados no significativos en algunos estudios, la prevalente efectividad respecto al uso del probiótico *Lactobacillus reuteri* como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal, permite confirmar los beneficios de su uso para tratar esta condición, tanto solo como aplicado en combinación con terapia periodontal convencional.

## **5.2 Limitaciones**

Durante el desarrollo de este estudio surgieron ciertos problemas y aspectos limitantes que significaron momentos cuestionables. Algunos de ellos atribuibles al investigador y otros que van más allá de los recursos y herramientas disponibles.

- Algunos de los estudios localizados para esta revisión sistemática, resultaban de poca calidad y carecían de pautas que podían hacer cuestionable su arbitraje para la publicación en revistas científicas.
- La mayoría de los estudios referentes al tema se encuentran disponibles solo en inglés, lo que como investigadores de habla hispana dificulta su adecuada interpretación.
- Por razones económicas, algunos de los artículos recopilados no pudieron ser obtenidos en su totalidad. La información aportada no era suficiente y por ello no pudieron ser tomados en cuenta para esta investigación a pesar de su alta pertinencia.

## **5.3 Recomendaciones**

De igual manera, de los resultados de esta investigación se desprende la recomendación a continuación descrita:

- Resulta importante para la comunidad médico-odontológica y la población en general, el conocimiento acerca de los beneficios aportados por el uso de probióticos para el tratamiento de enfermedades y condiciones de salud.

#### **5.4 Futuras líneas de investigación**

Finalmente, a partir de esta revisión sistemática de la literatura, pueden desprenderse otros puntos de inicio para posteriores trabajos que logren cubrir las preguntas de investigación que el presente trabajo no pudo abarcar.

- Debido a la escasez, es necesario elaborar mayor cantidad de estudios experimentales aleatorizados en nuestro país, que comprueben la efectividad del uso de cepas probióticas como *Lactobacillus reuteri* en el área odontológica. Asimismo, se podrá cubrir la insolvencia de información en español acerca de esta temática.

## REFERENCIAS

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome: Food and Agriculture Organization Of the United Nations: World Health Organization; 2006.
2. MUÑOS, K.; ALARCON, P. Efectos de los probióticos en las condiciones periodontales. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral.* 2010; Vol. 3(3); 136-139.
3. 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.* 2016; 9(2):203-207.
4. NEWMAN, M.; TAKEI, H.; KLOKKEVOLD, P.; CARRANZA, F. Periodontología clínica. 10ª edición.
5. DE NARDIN, E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol.* 2000; 6, 30-40.
6. OFFENBACHER, S.; BARROS, S.; BECK, J. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol.* 2008; 79:157-158.
7. BOTERO, J.; BEDOYA, E. Determinantes del diagnóstico periodontal. *Rev. Clin. Periodoncia Implanto. Rehabil. Oral.* 2010; Vol. 3(2); 94-99.
8. CATON, J.; ARMITAGE, G.; BERGLUNDH, T.; CHAPPLE, I.; JEPSEN, S.; KORNMAN, K.; MEALEY, B.; PAPAPANOU, P.; SANZ, M.; TONETTI, M. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018; 45:45(Suppl 20); S1–S8.
9. ARMITAGE, GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions, *Ann Periodontol* 4:1, 1999.

10. ALBANDAR, J.; SUSIN, C.; HUGHES, F. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018;45(Suppl 20):S171–S189
11. JANDINSKI, J.; STASHENKO, P.; FEDER, L.; LEUNG, C.C.; PEROS, W.J.; RYNAR, J.E.; DEASY, M.J. Localization of interleukin-1 in human periodontal tissue. *J Periodontol.* 62, 36-43.
12. TELES, R.; HAFFAJEE, A.; SOCRANSKY, S. Microbiological Goals of periodontal therapy. *Periodontol.* 2000. 2006; 42:180-218.
13. FERES, M.; FIGUEIREDO, L.; SOARES, G.; FAVERI, M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2015; 67:131-86.
14. REID, G.; JASS, J.; SEBULSKY, M.; MCCORMICK, J. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16: 658-672.
15. DE VRESE, M.; SCHREZENMEIR, J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2008;111:1-66. 3.
16. SHORNIKOVA, A.V.; CASAS, I.A.; ISOLAURI, E.; MYKKÄNEN, H.; VESIKARI, T. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997 Apr; 24(4):399-404.
17. SHORNIKOVA, A.V.; CASAS, I.A.; MYKKÄNEN, H.; SALO, E.; VESIKARI, T. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Dec; 16(12):1103-7.
18. IMASE, K.; TANAKA, A.; TOKUNAGA, K.; SUGANO, H.; ISHIDA, H.; TAKAHASHI, S. *Lactobacillus reuteri* Tablets Suppress *Helicobacter pylori* Infection. A Double-blind Randomised Placebo-controlled Cross-over Clinical Study. *Kansenshogaku Zasshi.* 2007 Jul;81(4):387-93.

19. SAUNDERS, S.; BOCKING, A.; CHALLIS, J.; REID, G. Effect of *Lactobacillus* challenge on *Gardnerella vaginalis* biofilms. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 55 (2007) 138–142.
20. STAMATOVA, I.; MEURMAN, J. Probiotics and periodontal disease. *Periodontology* 2000, Vol. 51, 2009, 141–15<sup>1</sup>.
21. CASAS, I.; DOBROGOSZ, W. Validation of the Probiotic Concept: *Lactobacillus reuteri* Confers Broad-spectrum Protection against Disease in Humans and Animals. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2000; 12: 247–285.
22. SAXELIN, M.; TYNKKYNEN, S.; MATTILA, T.; DE VOS, W. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2005; 16:204-211.
23. BUSSCHER, H.; VAN HOOGMOED, C.; GEERTSEMA, G.; VAN DER KUIJL, M.; VAN DER MEI, H. *Streptococcus thermophilus* and its biosurfactants inhibit adhesion by *Candida spp.* on silicone rubber. *Appl Environ. Microbiol.* 1997; 63:3810-3817.
24. 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 peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. 2015; 50(6): 775-785.
25. SCHWANDT, L.; VAN WEISSENBRUCH, R.; VAN DER MEI, H.; BUSSCHER, H.; ALBERS, F. Effect of dairy products on the lifetime of Provox voice prostheses *in vitro* and *in vivo*. *Head Neck* 2005; 27:471-477.
26. GOMES, R.; MIYAZAK, M.; ZOTARELLI, I. Action of probiotics on oral pathogens: Efficacy and controversies. *Dent Oral Craniofac Res.* 2015; 1(4): 121-125.

27. SIMARK, C.; EMILSON, C.; HÅKANSSON, E.; JACOBSSON, C.; ROOS, K.; HOLM, S. *Lactobacillus*-mediated interference of *mutans Streptococci* in caries-free vs. caries active subjects. *Eur. J Oral Sci.* 2007; 115:308-314.
28. KANG, M.; KIM, B.; CHUNG, J.; LEE, H.; OH, J. Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J Clin. Periodontol.* 2006; 33:226-232.
29. SOOKKHEE, S.; CHULASIRI, M.; PRACHYABRUED, W. Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: inhibition of oral pathogens. *J Appl. Microbiol.* 2001; 90:172-179.
30. KOLL, P.; MANDAR, R.; MARCOTTE, H.; LEIBUR, E.; MIKELSAAR, M.; HAMMARSTROM, L. Characterization of oral *Lactobacilli* as potential probiotics for oral health. *Oral Microbiol. Immunol.* 2008; 23:139-147.
31. LAWANDE, S. Probiotics for management of periodontal disease: A novel therapeutic strategy? *Journal of Pharmacy.* 2012; 2: 41-46.
32. HAUKIOJA, A.; SÖDERLING, E.; TENOVUO, J. Acid Production from Sugars and Sugar Alcohols by Probiotic *Lactobacilli* and *Bifidobacteria in vitro*. *Caries Res* 2008; 42:449–453.
33. CHUANG, L.; HUANG, C.; OU-YANG, L.; LIN, S. Probiotic *Lactobacillus paracasei* effect on cariogenic bacterial flora. *Clin Oral Invest* (2011) 15:471–476.
34. DUQUE, H.; HIDALGO-GATO, I.; DIAZ, Y. Microorganismos probióticos en la prevención de caries dentales. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos* 2010; 8(5) ISSN: 1727-897X.
35. TWETMAN, S. Are we ready for caries prevention through bacteriotherapy?. *Braz Oral Res.*, (São Paulo) 2012; 26(Spec Iss 1):64-70.
36. PÉREZ-LUYO, A. Probióticos: Una nueva alternativa en la prevención de la caries dental? *Rev Estomatol Herediana.* 2008; 18(1):65-68.
37. 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*. 2017. Vol. XIX - N° 30, pp. 4-13.

38. TWETMAN, S.; KELLER, M. Acid production in dental plaque after exposure to probiotic bacteria. *BMC Oral Health* 2012, 12:44.
39. ANGARITA-DÍAZ, M. Probióticos y su relación con el control de caries. Revisión de tema. *Rev. Fac. Odontol. Univ. Antioq.* 2016; 28(1): 179-202.
40. AGRAWAL, V.; KAPOOR, S.; SHAH, N. Role of live microorganisms (probiotics) in prevention of caries: going on the natural way towards oral health. *Indian Journal of Multidisciplinary Dentistry*. 2012, Vol. 2, Issue 3. pp. 491-496.
41. COGULU, D.; TOPALOGLU-AK, A.; CAGLAR, E.; SANDALLI, N.; KARAGOZLU, C.; ERSIN, N.; YERLIKAYA, O. Potential effects of a multistrain probiotic-kefir on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. *J Dent Sci* 2010;5(3):144–149.
42. TOIVIAINEN, A.; JALASVUORI, H.; LAHTI, E.; GURSOY, U.; SALMINEN, S.; FONTANA, M.; FLANNAGAN, S.; ECKERT, G.; KOKARAS, A.; PASTER, B.; SODERLING, 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.* 2014.
43. CAGLAR, E.; KAVALOGLU, C.; ERGENELI, S.; SANDALLI, K.; TWETMAN, S. Salivary *mutans streptococci* and *Lactobacilli* levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws or tablets. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2006; 64: 314-318.
44. BACA, M.; DE LA GARZA, M.; ALCAZAR, A.; GRONDIN, Y.; CORONADO, A.; SÁNCHEZ, R.; CÁRDENAS, E.; MEDINA, C.; ESCAMILLA, E. Antimicrobial effect of *Lactobacillus reuteri* on cariogenic bacteria *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, and periodontal

diseases *Actinomyces naeslundii* and *Tannerella forsythia*.  
*Probiotics Antimicrob Proteins*. 2015 Mar;7(1):1-8

45. MESSORA, M.; OLIVEIRA, L.; FOUREAUX, R.; TABA, M.; ZANGERÓNIMO, M.; FURLANETO, F.; PEREIRA, L. Probiotic therapy reduces periodontal tissue destruction and improves the intestinal morphology in rats with ligature-induced periodontitis. *J Periodontol*. 2013; Vol 84:12.
46. DELLA RICCIA, D.; BIZZINI, M.; PERILLI, M.; POLIMENI, A.; TRINCHIERI, V.; AMICOSANTE, G.; CIFONE, M.G. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral Diseases* (2007) 13, 376–385.
47. YUNWO, Z; LIYING, X; DA, S & YUQING, H. Competition between yogurt probiotics and periodontal pathogens *in vitro*. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2010; 68: 261–268.
48. MAEKAWA, T.; HAJISHENGALLIS, G. Topical treatment with probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 inhibits experimental periodontal inflammation and bone loss. *J Periodont. Res*. 2014; 49: 785–791.
49. MORALES, A.; GALAZ, C.; GONZÁLEZ, J.; SILVA, N.; HERNÁNDEZ, M.; GODOY, C.; GARCÍA, 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*. 2016; 9(2): 146-152.
50. JØRGENSEN, M.; KRAGELUND, C.; JENSEN, P.; KELLER, M.; TWETMAN, S. Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species *in vitro*. *Journal of Oral Microbiology*. 2017; 9(1), 1274582.
51. GONZALEZ, B.; GÓMEZ, M.; JIMÉNEZ, Z. Bacteriocinas de probióticos. *Revista Salud Pública y Nutrición*. 2003; 4(2):91-99.
52. ZALBA, J.; FLICHY, A. Empleo de probióticos en odontología. *Nutr. Hosp*. 2013; Vol. 28. Suplemento1.

53. KRASSE, P.; CARLSSON, B.; DAHL, C.; PAULSSON, A.; NILSSON, A.; SINKIEWICZ, G. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J*. 2006; 30(2):55-60.
54. TWETMAN, S.; DERAWI, B.; KELLER, M.; EKSTRAND, K.; YUCEL-LINDBERG, T.; STECKSEN-BLICKS, C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2009; 67: 19-24.
55. TADA, H.; MASAKI, C.; TSUKA, S.; MUKAIBO, T.; KONDO, Y.; HOSOKAWA, R. The effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics combined with azithromycin on peri-implantitis: A randomized placebo-controlled study. *Journal of Periodontic Research*. 2018; 62(1): 89-96.
56. YANINE, N.; ARAYA, I.; BRIGNARDELLO, R.; CARRASCO, A, GONZALEZ, A.; PRECIADO, A. Effects of probiotics in periodontal diseases: a systematic review. *Clin. Oral Invest*. 2013.
57. VIVEKANANDA, M.; VANDANA, K.; BHAT, K. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *Journal of Oral Microbiology* 2010, 2: 5344.
58. MAUKONEN, J.; MÄTTO, J.; SUIHKO, M.L.; SAARELA, M. Intra-individual diversity and similarity of salivary and faecal microbiota. *J Med Microbiol* 2008; 57(Pt 12):1560-1568.
59. STAAB, B.; EICK, S.; KNOFLER, G.; JENTSCH, H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2009; 36:850-856.
60. HAUKIOJA, A. probiotics and Oral Health. *European Journal of Dentistry*. 2010; 4, 348-355.

61. OLVEIRA, G.; GONZÁLEZ, I. An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition. *Endocrinol. Nutr.* 2016; 63(9): 482-494. Epub 2016 Sep. 12. Review. English, spanish.
62. GONÇALVES, J.; DE MOURA, C.; PAZOS, M.; MONTEIRO, L.; LUGON, M. Influência clínica do uso de probióticos como adjuvantes no tratamento da periodontite crônica. *Braz J Periodontol.* September 2018, volume 28, issue 03.
63. MARTINS, E.; BRITO, F.; MUNIZ, R.; GUIMARAES, R.; DA SILVA, C. Probióticos na terapia periodontal. *Rev. bras. odontol.* Rio de Janeiro. 2012, v. 69, n. 2, p. 224-7.
64. MENDO, C.; MILLONES, P. *Lactobacillus reuteri* como agente probiótico en la enfermedad periodontal. *In Crescendo. Ciencias de la Salud.* 2016; 3(1): 210-215.
65. ALLAKER, R.; STEPHEN, A. Use of Probiotics and Oral Health. *Curr Oral Health Rep* 2017 4:309–318.
66. KAUR, I.; KUHAD, A.; GARG, A.; CHOPRA, K. Probiotics: Delineation of Prophylactic and Therapeutic Benefits. *Journal of Medicinal Food.* 2009; 12(2), 219-235.
67. LOSADA, M.; VICARIO, M.; PUJOL, A.; SANZ, J.; NART, J. Probióticos ¿una opción de futuro? *Periodoncia & Osteointegracion* 2012; Vol. 22 (Nº 1) 59-63.
68. HASSLOF, P.; HEDBERG, M.; TWETMAN, S. Growth inhibition of oral mutans streptococci and candida by commercial probiotic lactobacilli-an *in vitro* study. *BMC Oral Health* 2010, 10, 18.
69. IWAMOTO, T.; SUZUKI, N.; TANABE, K. Effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* WB21 on halitosis and oral health: an open-label pilot trial. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics.* 2010, 110, 201-208.

70. RODRÍGUEZ-ALONSO, E.; RODRÍGUEZ-MONJE, M. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *Revista Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2009; Volumen 33, N° 3.
71. LÓPEZ-PÍRIZ, R.; AGUILAR, L.; GIMÉNEZ, MJ. Management of odontogenic infection of pulpal and periodontal origin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12:E154-E159.
72. BASCONES, A.; AGUIRRE, J.; BERMEJO, A.; BLANCO-CARRIÓN, A.; GAY-ESCODA, C.; GONZÁLEZ-MOLES, M.; GUTIÉRREZ-PÉREZ, J.; JIMÉNEZ-SORIANO, Y.; LIÉBANA-UREÑA, J.; LÓPEZ-MARCOS, J.; MAESTRE-VERA, J.; PEREA-PÉREZ, E.; PRIETO-PRIETO, J.; DE VICENTE-RODRÍGUEZ, J. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004; 9:363-376.
73. PRIETO-PRIETO, J.; CALVO, A. Bases microbiológicas en las infecciones bucales y sensibilidad en los antibióticos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9 Suppl:S11-S18.
74. BRESCÓ-SALINAS, M.; COSTA-RIU, N.; BERINI-AYTÉS, L.; GAY-ESCODA, C. Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11:E70-E75.
75. POVEDA-RODA, R.; BAGAN, JV.; SANCHIS-BIELSA, JM.; CARBONELL-PASTOR, E. Antibiotic use un dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12(3): E186-E192.
76. DÁVILA, L.; GIMÉNEZ, X.; ARTEAGA, S.; SOLÓRZANO, E. Fundamentos básicos para el diagnóstico clínico periodontal. 1ª ed. Mérida, Venezuela: Universidad de Los Andes, Consejo de Publicaciones; 2014.
77. MARIOTTI, A. Dental plaque-induced gingival diseases. *J Perodontol*. 1999. 4: 7-15.

78. SOCRANSKY, S.; HAFFAJEE, A.; GOODSON, J.; LINDHE, J. "New concepts of destructive periodontal disease". *J. Clin. Periodontol.* 1984, 11: 21-32.
79. JEFFCOAT, M. Osteoporosis: A possible modifying factor in oral bone loss. *Ann Periodontol.* 1998, 3: 312-321.
80. LINDHE, J. *Periodontología Clínica e Implantología.* 4ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid- España; 2005.
81. HAFFAJEE, A.; SOCRANSKY, S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1994, 5: 78-111.
82. DARVEAU, R.; TAÑER, A.; PAGE, R. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000.* 1997, 14: 12-32
83. MOORE, W.; MOORE, L. The bacterial of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 1994, 5: 66-67.
84. KORNMANN, K.; NEWMAN, M.; ALVARADO, R.; FELMING, T.; NACHNANI, S.; TUMBUSCH, J. Clinical and microbiological patterns of adults with periodontitis. *J. Periodontol.* 1991, 62: 634-642.
85. SOCRANSKY, S.; HAFFAJEE, A.; CUGINI, M.; SMITH, C.; KENT, R. Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin. Periodontol.* 1998, 25: 134-144.
86. LINDHE, J. *Periodontología Clínica e Implantología.* 3ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid- España; 2000.
87. BROWN, L.; OLIVER, R.; LOE, H. Evaluating periodontal status of US employed adults. *J Am Assoc.* 1990, 121: 226-232.
88. LOE, H.; ANERUD, A.; BOYSEN, H.; MORRISON, E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in sri lankan labors 14 to 16 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986, 13: 431-440
89. JEFFCOAT, M.; REDDY, M. Progression of probing attachment loss in adult periodontitis. *J Periodontol.* 1991, 62: 185-189.

90. TONETTI, M.; MOMBELLI, A. Early-onset periodontitis. *Annals of Periodontology*. 2000, 4: 39-52.
91. AGUILAR, M.; CAÑAMAS, M.; IBAÑES, P.; GIL, F. Periodoncia para el higienista dental. *Periodoncia* 2003; 13 (Nº 3) Fasc. 8:233-244.
92. GARCÍA NÚÑEZ, J.; CUADRADO ALONSO, J. Epidemiología e índices periodontales. En: Bascones Martinez, A. (coord.). *Tratado de Odontología*. Madrid: Trigo ediciones, S.L. 1998; Tomo III: 3342.
93. SILNESS, J.; LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol. Scand.* 1964; 22:112-35.
94. RAMFJORD, S.P. Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *J Periodontol* 1959; 30:51-9.
95. GREENE, J.C.; VERMILLION, J.R. The oral hygiene index: a method for classifying oral hygiene status. *J Am Dent Assoc* 1960; 61:172-9.
96. GREENE, J.C.; VERMILLION, J.R. The simplified oral index. *J Am Dent Assoc.* 1964; 68:7-13.
97. RATEITSCHAK, K.H. y cols. Atlas de Periodoncia. 1ª Ed. Barcelona: Salvat, 1987: 27.
98. LINDHE, J. *Textbook of clinical periodontology*. Copenhagen: Munksgaard, 1983.
99. LÖE, H. The gingival index, the plaque index, and the retention index systems. *J Periodontol* 1967; 38:610-16.
100. LOBENE, R.R.; WEATHERFORD, T.; ROSS, N.M.; LAMM R.A.; MENAKER, L. A modified gingival index for use in clinical trials. *Clin Prev Dent* 1986; 8:3-6.
101. CRAIG, D.; DUHAMEL, L. *The papillary bleeding index: a new aspect in motivation*. Eighth International Symposium on Dental Hygiene, Brighton, 1981.

102. SAXER, U.P.; TURCONI, B.; ELSASSER, C.H. Patient motivation with the papillary bleeding index. *J Prev Dent* 1977; 4:20-2.
103. AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25:229-35.
104. AINAMO, J.; BARMES, D.; BEAGRIE, G.; CUTRESS, T.; MARTIN, J.; SARDO-INFIRRI, J. Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J* 1982; 32(3): 281-91.
105. *Periodontal screening and recording training program kit*. Chicago: American Dental Association and American Academy of Periodontics, 1992.
106. TANNENBAUM, P. Screening periodontal y registro: el punto de vista de un periodoncista. *Periodontal Insights* 1996; enero: 3-8.
107. LOFRISCO, C.; BRAMSON, J.B. Periodontal screening and recording: perceptions and effects on practice. *J Am Dent Assoc* 1993; 124:226-32.
108. GALVÁN, J.; ANDRÉS DE LLANO, J.; BLANCO-MORENO, J.; ANDURA, J. Sistemas simplificados de examen periodontal. Actualización. *Periodoncia* 2002; 12:7-18.
109. PONS-FUSTER OLIVERA, J.M.; FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, R.; LINARES-SIXTO, J.M. Tratamiento dental no quirúrgico de las periodontitis avanzadas. *Periodoncia y Osteointegración* 2007; 17 (Nº 4) Fasc. 11:207-216
110. MONGARDINI, C.; VAN STEENBERGHE, D.; DEKEYSER, C.; QUIRYNEN, M. One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Longterm clinical observations. *J Periodontol* 1999; 70:632-45.
111. APATZIDOU, D.A.; KINANE, M.P. Quadrant root planing versus sameday full-mouth root planing. I. Clinical findings. *J Clin Periodontol* 2004; 31:132-40.

112. GREENSTEIN, G. Full-mouth therapy versus individual quadrant root planning: a critical commentary. *J Periodontol* 2002; 73:797-812.
113. GREENSTEIN, G. Efficacy of full-mouth disinfection vs. quadrant root planing. *Compend Contin Educ Dent* 2004; 25:380-8.
114. KOSHY, G.; CORBERT, E.F.; ISHIKAWA, I. Tratamiento periodontal no quirúrgico mediante desinfección oral completa: prevención de la reinfección desde reservorios bacterianos. *Periodontol 2000* 2005; 11:166-78.
115. KOSHY, G.; KAWASHIMA, Y.; KIJI, M.; NITTA, H.; UMEDA, M.; NAGASAWA, T.; ISHIKAWA, I. Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol* 2005; 32:734-43.
116. SLOTS, J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodont Res* 2002; 37:389-398.
117. GREENSTEIN, G. Povidone-iodine's effects and role in the management of periodontal diseases: a review. *J Periodontol* 1999; 70:1397-405. 18.
118. ROSLING, B.; HELLSTROM, M.K.; RAMBERG, P.; SOCRANSKY, S.S.; LINDHE, J. The use of PVP-iodine as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28:1023-31.
119. QUIRYNEN, M.; TEUGHEL, W.; DE SOETE, M.; VAN STEENBERGHE, D. Antisépticos tópicos y antibióticos en la terapia inicial de la periodontitis crónica del adulto. *Periodontol 2000* 2003; 3:72-90.
120. KEIJSER, J.A.; VERKADE, H.; TIMMERMAN, M.F.; VAN DER WEIJDEN, F.A. Comparison of 2 commercially available chlorhexidine mouthrinses. *J Periodontol* 2003; 74:214-8.
121. SANTOS, S.; HERRERA, D.; LOPEZ, E.; O'CONNOR, A.; GONZALEZ, I.; SANZ, M. A randomized clinical trial on the short-term

clinical and microbiological effects of the adjunctive use of a 0.05% chlorhexidine mouth rinse for patients in supportive periodontal care. *J Clin Periodontol* 2004; 31:45–51.

122. QUIRYNEN, M.; AVONTROODT, P.; PEETERS, W.; PAUWELS, M.; COUCKE, W.; VAN STEENBERGHE, D. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* 2001; 28:1127-36.
123. FLEMMIG, T.F.; NEWMAN, M.G.; DOHERTY, F.M.; GROSSMAN, E.; MECKEL, A.H.; BAKDASH, M.B. Supragingival irrigation with 0.06% chlorhexidine in naturally occurring gingivitis. I. 6 month clinical observations. *J Periodontol* 1990; 61:112–117.
124. NEWMAN, M.G.; FLEMMIG, T.F.; NACHNANI, S.; RODRIGUES, A.; CALSINA, G.; LEE, Y.S.; DE CAMARGO, P.; DOHERTY, F.M.; BAKDASH, M.B. Irrigation with 0.06% chlorhexidine in naturally occurring gingivitis. II. 6 months microbiological observations. *Journal of Periodontology* 1990; 61:427–433.
125. HERRERA, D.; ROLDÁN, S.; SANTACRUZ, I.; SANTOS, S.; MASDEVALL, M.; SANZ, M. Differences in antimicrobial activity of four commercial 0.12% chlorhexidine mouthrinse formulations: an *in vitro* contact test and salivary bacterial counts study. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 307-314.
126. PAPAPANOU, P.N. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996; 1:1-36.
127. SLOTS, J.; TING, M. Utilización de antibióticos sistémicos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Periodontol 2000* 2003;3: 106-176
128. HERRERA, D.; SANZ, M.; JEPSEN, S.; NEEDLEMAN, I.; ROLDAN, S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002;29:136-62

129. WALTER, C.B.; KARPINIA, K.; BAEHNI, P. Quimioterapia: antibióticos y otros antimicrobianos. *Periodontol 2000* 2005; 11:146-165.
130. SCULEAN, A.; SCHWARZ, F.; BERAKDAR, M.; ROMANOS, G.E.; ARWEILER, N.B.; BECKER, J. Periodontal treatment with an Er:YAG laser compared to ultrasonic instrumentation: a pilot study. *J Periodontol* 2004; 75: 966-73.
131. SCHWARZ, F.; BIELING, K.; VENGHAUS, S.; SCULEAN, A.; JEPSEN, S.; BECKER, J. Influence of fluorescence-controlled Er:YAG Laser radiation, the vector system and hand instruments on periodontally diseased root surfaces in vivo. *J Clin Periodontol* 2006; 33:200-8.
132. CRESPI, R.; BARONE, A.; COVANI, U. Effect of Er:YAG Laser on Diseased Root Surfaces: An in vivo Study. *J Periodontol* 2005; 76:1386-90.
133. VÉLEZ, M.; ARMIJOS, F.; ASTUDILLO, P.; CEVALLOS, W. Protocolo clínico y tratamiento a paciente con periodontitis: reporte de caso. *Dom. Cien.* 2017, Vol. 3, núm. 3, pp. 967-989.
134. BACA, P.; BRAVO, M. Practica N° 5: Tartrectomía. Universidad de Granada, España. Recuperado el 05/01/2019 de <https://www.ugr.es/~pbaca/p5tartrectomia/02e60099f41066a1d/prac05.pdf>
135. MATOS, R.; BASCONES, A. Tratamiento periodontal quirúrgico: Revisión. Conceptos. Consideraciones. Procedimientos. Técnicas. *Av Periodon Implantol.* 2011; 23, 3: 155-170.
136. The Columbia Encyclopedia, 6th Ed. New York: Columbia University Press 2001. Available at <http://www.bartleby.com/65/me/Metchnik.html> =121.
137. SURYAKAN, D. Probiotics: Contributions to Oral and Dental Health. *OHDM-* Vol. 14- No.3-June, 2015.
138. EIZAGUIRRE, I.; URKIA, N.G.; ASENSIO, A.B.; ZUBILLAGA, I.; ZUBILLAGA, P.; VIDALES, C. Probiotic supplementation reduces the risk

of bacterial translocation in experimental short bowel syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*. 2002; 37: 699-702.

139. MANGELL, P.; NEJDFORS, P.; WANG, M.; AHRNE, S.; WESTROM, B.; THORLACIOUS, H. *Lactobacillus plantarum* 299v inhibits *Escherichia coli* induced intestinal permeability. *Digestive Disorders and Sciences*. 2002; 47: 511-6. (PDF) *Probiotics: Contributions to Oral and Dental Health*. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/280113709\\_Probiotics\\_Contributions\\_to\\_Oral\\_and\\_Dental\\_Health](https://www.researchgate.net/publication/280113709_Probiotics_Contributions_to_Oral_and_Dental_Health) [accessed Dec 16 2018].
140. ASHWELL, M. Concepts of functional foods. Brussels: ILSI Europe, 2002.
141. THOMAS GEORGE, V.; MARIYAM VARGHESE, M.; VASEEM, M.; THOMAS, A.; GEORGE ITTYCHERIA, P.; SREEJITH, C. The Promising Future of Probiotics: A New Era in Periodontal Therapy. *Journal of International Oral Health*. 2016; 8(3):404-408.
142. GRUDIANOV, A.I.; DMITRIEVA, N.A.; FOMENKO, E.V. Use of probiotics Bifidumbacterin and Acilact in tablets in therapy of periodontal inflammations. *Stomatologiya (Mosk)*. 2002; 81(1):39-43.
143. CAGLAR, E.; KARGUL, B.; TANBOGA, I. Bacteriotherapy and probiotics role on oral health. *Oral Diseases*. 2005, 11, 131-137.
144. TAMBOGA, I.; CAGLAR, E. Campaign of probiotic food consumption in Turkish children. *Int J Pediatr Dent* 2003; 13:59-64.
145. NAGRAJ, T.; RAVI, B.; SANKARA, S.N.; MADHU, K. Probiotics and oral health. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology*. 2012; 24: 146-8.
146. SUVARNA, V.C.; BOBY, V.U. Probiotics in human health: A current assessment. *Current Science*. 2005; 88:1744-8.
147. GUEIMONDE, M.; SALMINEN, S. New methods for selecting and evaluating probiotics. *Dig Liver Dis* 2006; 38:242-7.

148. GOLDIN, B.R.; GORBACH, S.L. Clinical indications for probiotics: an overview. *Clinical Infectious Diseases*. 2008. 46, 96-100.
149. VANDERHOOF, J.A. Probiotics: future directions. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001. 73, 1152-1155.
150. LÓPEZ, M.; DOMINGO, D. Antibioticoterapia con probióticos. *Revista Española de Quimioterapia*. 2007, 20, 170-181.
151. BOYLE, R.J.; ROBINS-BROWNE, R.M.; TANG, M.L.K. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006. 83, 1256-1264.
152. MACKAY, A.D.; TAYLOR, M.B.; KIBBLER, C.C.; HAMILTON-MILLER, J.M. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect* 1995; 5:290-2.
153. GUTIERREZ, R.; SALAS, E. Cepas de bacterias probióticas como terapia coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Revisión de la literatura. *Revista Odontológica de Los Andes*. 2017; 13(1), 1856-3201.
154. SANCHEZ, E. Efecto inhibidor de los probióticos: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus reuteri*, sobre el crecimiento *in vitro* de *Porphyromona gingivalis*, microorganismo predominante en la enfermedad periodontal destructiva crónica. Tesis para optar el Título Profesional de Cirujano Dentista. Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador. 2016.
155. NAVAJA, J. Evaluación de las bacterias ácido lácticas comercializadas como probióticas. Tesis Universidad de los Andes. 2008.
156. NOOTRIMENT. *Lactobacillus Reuteri* Prodentis Probiotic Review. Recuperado de <https://nootriment.com/lactobacillus-reuteri-prodentis/#benefits>
157. BIOGAIA. *BioGaia Estudios Global*. 2013. Recuperado de <http://www.biogaia.com/clinical-studies>

158. FLICHY-FERNANDEZ, J.; ALEGRE-DOMINGO, T.; PEÑARROCHE-OLTRA, D. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2010. 15, 677-680.
159. MEURMAN, J. Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry?. *European Journal of Oral Sciences*. 2005, 113. 188-196.
160. WILSON, M. Manipulation of the indigenous microbiota. In: Wilson M, editors. *Microbial inhabitants of humans*. New York: *Cambridge University Press*. 2005: 395 -416.
161. SHIMAUCHI, H.; MAYANAGI, G.; NAKAYA, S. Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized double blind, placebo controlled study. *J Clin Periodontol* 2008; 35:897-905.
162. HERNÁNDEZ, R.; FERNÁNDEZ, C.; BAPTISTA, P. *Metodología de la investigación*. 4ta ed. México: Editorial McGraw Hill; 2006.
163. SCHLAGENHAUF, U.; JAKOB, L.; EIGENTHALER, M.; SEGERER, S.; JOCKEL-SCHNEIDER, Y.; REHN, MONIKA. Regular consumption of *Lactobacillus reuteri*-containing lozenges reduces pregnancy gingivitis: an RCT. *J Clin Periodontol*. 2016 Nov; 43(11):948-954.
164. SABATINI, S.; LAURITANO, D.; CANDOTTO, V.; SILVESTRE, FJ.; NARDI, GM. Oral probiotics in the management of gingivitis in diabetic patients: a double blinded randomized controlled study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Apr-Jun; 31(2 Suppl 1):197-202.
165. 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. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* 2018. Vol. 11(1); 32-35.
166. HALLSTRÖM, H.; LINDGREN, S.; YUCEL-LINDBERG, T.; DAHLÉN, G.; RENVERT, S.; TWETMAN, S. Effect of probiotic lozenges

on inflammatory reactions and oral biofilm during experimental gingivitis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2013; 71: 828–833.

167. INIESTA, M.; HERRERA, D.; MONTERO, E.; ZURBRIGGEN, M.; MATOS, AR.; MARÍN, 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. *J Clin Periodontol* 2012; doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01914.x.
168. TEUGHEL, 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.* 2013; 40: 1025–1035.
169. GIZEM, I.; GURSOY, H.; DIRIKAN, S.; CAKAR, G.; ALTURFAN, E.; YILMAZ, S. Clinical and biochemical evaluation of *Lactobacillus reuteri* containing lozenges as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis. *Journal of periodont.* 2015. DOI: 10.1902/jop.2015.140612.
170. 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. *J Clin Periodontol* 2015; 42: 363–372. doi: 10.1111/jcpe.12387.
171. SOARES, LG.; CARVALHO, EB.; TINOCO, EMB. Clinical effect of *Lactobacillus* on the treatment of severe periodontitis and halitosis: A double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Dent.* 2019 Feb;32(1):9-13.
172. THEODORO, L.; CLAUDIO, M.; NUERNBERG, M.; MIESSI, D.; BATISTA, J.; DUQUE, C.; GARCÍA, V. Effects of *Lactobacillus reuteri* as

an adjunct to the treatment of periodontitis in smokers: randomised clinical trial. *Benef Microbes*. 2019 Apr 19;10(4):375-384.

173. IKRAM, S.; RAFFAT, M.; BAIG, S.; ANSARI, S.; BORGES, K.; HASSAN, N. Clinical Efficacy of Probiotics as An Adjunct to Scaling and Root Planning in The Treatment Of Chronic Periodontitis. *Annals of Abbasi Shaheed Hospital & Karachi Medical & Dental College*. Mar2019, Vol. 24 Issue 1, p31-37. 7p.
174. IKRAM, S.; HASSAN, N.; BAIG, S.; BORGES, K.; RAFFAT, M.; AKRAM, Z. Effect of local probiotic (*Lactobacillus reuteri*) vs systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis. *J Invest Clin Dent*. 2019May;10(2):e12393.
175. 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 Odontologica Scandinavica*, 2013; 71: 813–819.
176. SZKARADKIEWICZ, A.; STOPA, J.; KARPINSKI, 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*. 2014; 62:495–500.
177. PENALA, S.; KALAKONDA, B.; REDDY-PATHAKOTA, K.; JAYAKUMAR, A.; KOPPOLU, P.; VIJAYA-LAKSHMI, B.; PANDEY, R.; MISHRA, A. Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: A randomized controlled trial. *Journal of Research in Pharmacy Practice*. 2016; 5(2), 86-93.
178. SINKIEWICZ, G.; CRONHOLM, S.; LJUNGGREN, L.; DAHLÉN, G.; BRATTHALL, G. Influence of dietary supplementation with *Lactobacillus reuteri* on the oral flora of healthy subjects. *swed dent j* 2010; 34: 197-206.