

EFECTO DE LOS PROBIÓTICOS SOBRE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS EN EL FLUIDO CREVICULAR. REVISION SISTEMÁTICA

Diana Milena Castellanos Rueda
Marcos Antonio López Zúniga
Residentes de Periodoncia IV

Asesor Científico: Dra. Sandra Aguilera
Asesor Metodológico: Dr. Camilo Novoa

INTRODUCCIÓN



1



2



3



4

1. https://www.google.com/search?q=enfermedad+periodontal&sxsr=ACYBGNRPaP0vfCCJ4isp77mzNluq8EUSIA:1574804861149&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKewi2-tqi7YjmAhWESlkKHlcAHIQ_AUoAXoECBIQAw&biw=1335&bih=640#img=61qNOI7kc7aaMM:

2 <https://www.google.com/search?q=simbiosis&oq=simbiosis&aqs=chrome..69i57j0l7.4384j1j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>

3. https://www.google.com/search?q=liquido+crevicular&sxsr=ACYBGNQnDss0Bx7tbB6b4mFrp45_v7742w:1574805653565&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKewi-msic8ljmAhWQxFkKHQfLA_bAQ_AUoAXoECA0QAw&biw=1335&bih=640#img=xcsiNX2iWSbJrsM:

4. https://www.google.com/search?q=probioticos+biogaia&sxsr=ACYBGNRyM2dCbVGmMlgQ9e1eM0or0HcrnQ:1574805858058&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKewjcxln-8ljmAhVQvFkKHUmvAOIQ_AUoAXoECA0QAw&biw=1335&bih=640

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



EQUILIBRIO
ECOLÓGICO



CONDICIÓN DIFÍCIL

ANATOMÍA
DEL DIENTE

COMPROMISOS
DEL PACIENTE

PATOGENICIDAD
DEL MICROORGANISMO

MEDIDAS COADYUVANTES

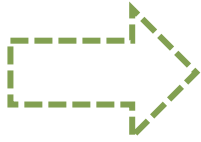
ANTIBIÓTICOS

ANTIMICROBIANOS
LOCALES

PROBIÓTICOS

JUSTIFICACIÓN

PROBIÓTICOS



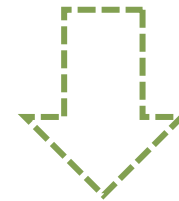
SUS BENEFICIOS HAN SIDO
AMPLIAMENTE REPORTADOS EN
LA LITERATURA MÉDICA



SE PRESUME EN LA CAVIDAD
ORAL ACTÚA SIMILAR

COMPETENCIA CON
PATÓGENOS

ESTIMULACIÓN DEL
SISTEMA INMUNE



MEJORA
INTEGRIDAD DE
EPITELIOS

MUCHOS ESTUDIOS SOBRE
EFECTOS DE PROBIÓTICOS EN
PARÁMETROS CLÍNICOS

?? VACÍOS EN LA
LITERATURA
RELACIONADA A
ENFERMEDAD
PERIODONTAL

OBJETIVOS



GENERAL

Describir cuál es el efecto de los probióticos sobre las citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular



ESPECÍFICOS

- Especificar cuáles son las cepas de probióticos que modifican los niveles de citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular.
- Detallar cual o cuales son las citoquinas proinflamatorias que se alteran por el uso de probióticos.
- Describir las formas de administración de los probióticos utilizados en cada estudio.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

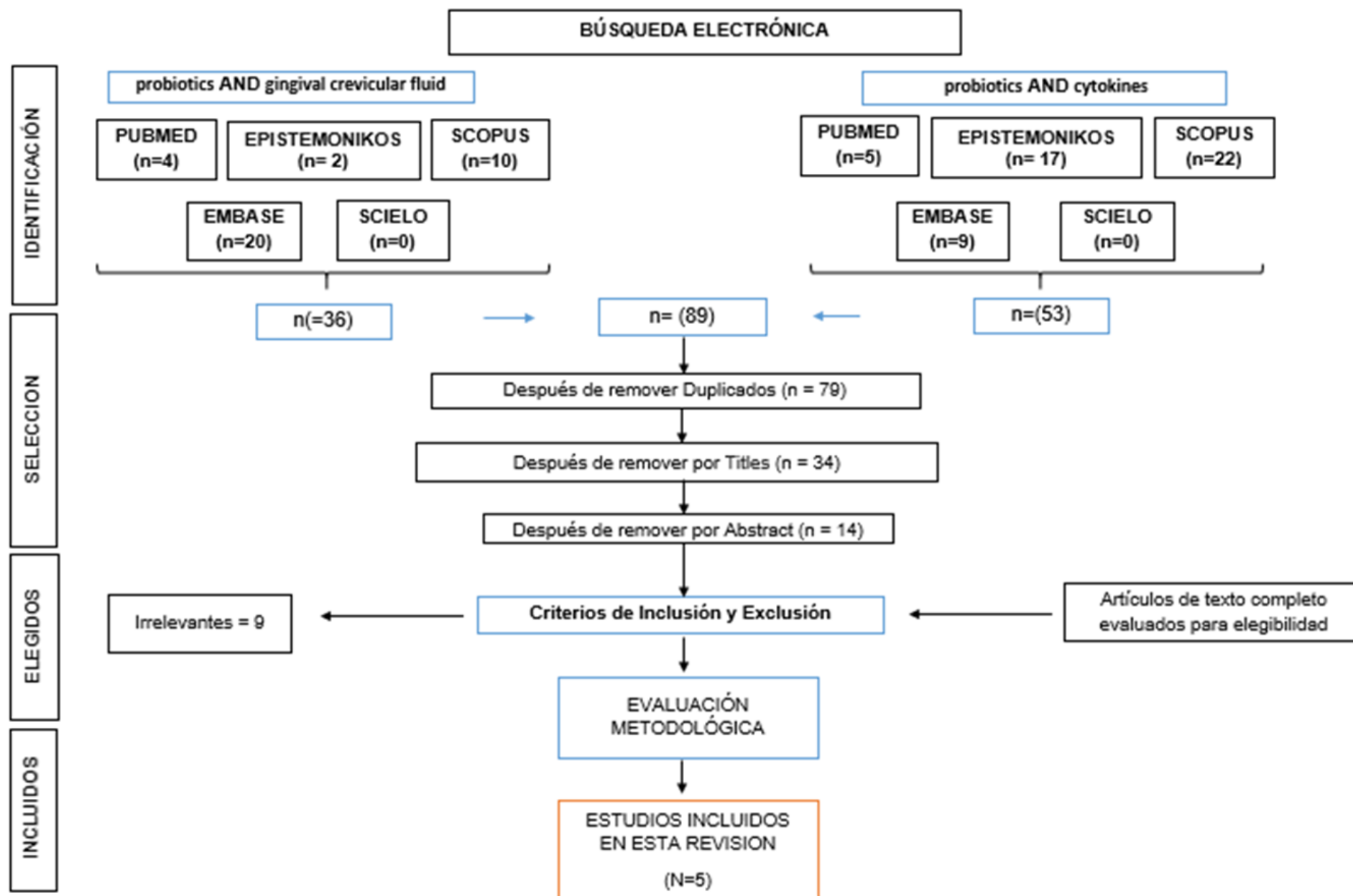
TIPO DE ESTUDIO	Revisión sistemática
OBJETO DE ESTUDIO	Investigación de los efectos de probióticos sobre los niveles de citoquinas proinflamatoria en fluido crevicular.
POBLACIÓN DE ESTUDIO	Estudios de ensayos clínicos controlados que describan el uso de probióticos y los efectos sobre las citoquinas proinflamatorias del fluido crevicular.
MUESTRA	Estudios ECAS

MATERIALES Y MÉTODOS

CRITERIOS PARA CONSIDERAR Y SELECCIONAR LOS ESTUDIOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
1. Ensayos clínicos controlados	1. Estudios in vitro, ex vivo o en animales
2. Estudios en pacientes con enfermedad periodontal o periimplantar que hayan sido tratados con probióticos.	2. Estudios que no reporten información sobre fluido crevicular y las citoquinas
3. Estudios que reporten resultados de citoquinas proinflamatorias en el líquido crevicular	3. Estudios con enfermedades sistémicas que modifiquen la respuesta inmunológica e inflamatoria.
	4. Estudios en pacientes gestantes o lactantes.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

	PUBMED TÉRMINOS MESH	Artículos Encontrados
#1 and 2	(((((((((((("periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields]) OR ("gingivitis"[MeSH Terms] OR "gingivitis"[All Fields])) OR ("peri-implantitis"[MeSH Terms] OR "peri-implantitis"[All Fields] OR "periimplantitis"[All Fields])) AND ("patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields])) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields])) NOT ("animals"[MeSH Terms:noexp] OR ("animals"[MeSH Terms:noexp] OR animals[All Fields])) NOT invitro[All Fields]) NOT (systemic[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields])) NOT ("smoking"[MeSH Terms] OR "smoking"[All Fields])) NOT ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp] AND (hasabstract[text] AND "loattrfull text"[sb]) AND "2009/10/08"[PDAT] : "2019/10/05"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang])) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]) AND "gingival crevicular fluid"[MeSH Terms] AND ("2009/10/08"[PDat] : "2019/10/05"[PDat])	4
#1 and 3	(((((((((((("periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields]) OR ("gingivitis"[MeSH Terms] OR "gingivitis"[All Fields])) OR ("peri-implantitis"[MeSH Terms] OR "peri-implantitis"[All Fields] OR "periimplantitis"[All Fields])) AND ("patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields])) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields])) NOT ("animals"[MeSH Terms:noexp] OR ("animals"[MeSH Terms:noexp] OR animals[All Fields])) NOT invitro[All Fields]) NOT (systemic[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields])) NOT ("smoking"[MeSH Terms] OR "smoking"[All Fields])) NOT ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp] AND (hasabstract[text] AND "loattrfull text"[sb]) AND "2009/10/08"[PDAT] : "2019/10/05"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang])) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]) AND "cytokines"[MeSH Terms] AND ("2009/10/08"[PDat] : "2019/10/05"[PDat])	5

EPISTEMONIKOS		Artículos Encontrados
#1 and 2	(title:((title:(title:(probiotic) AND (title:(gingival crevicular fluid) OR abstract:(gingival crevicular fluid)) OR (title:(probiotics) OR abstract:(probiotics)) OR (title:(fluid crevicular) OR abstract:(fluid crevicular))) OR abstract:(title:(probiotic) AND (title:(gingival crevicular fluid) OR abstract:(gingival crevicular fluid)) OR (title:(probiotics) OR abstract:(probiotics)) OR (title:(fluid crevicular) OR abstract:(fluid crevicular)))) AND (title:(periodontal disease) OR abstract:(periodontal disease))) OR abstract:((title:(title:(probiotic) AND (title:(gingival crevicular fluid) OR abstract:(gingival crevicular fluid)) OR (title:(probiotics) OR abstract:(probiotics)) OR (title:(fluid crevicular) OR abstract:(fluid crevicular))) OR abstract:(title:(probiotic) AND (title:(gingival crevicular fluid) OR abstract:(gingival crevicular fluid)) OR (title:(probiotics) OR abstract:(probiotics)) OR (title:(fluid crevicular) OR abstract:(fluid crevicular)))) AND (title:(periodontal disease) OR abstract:(periodontal disease))))	2
#1 and 3	(title:((title:(title:(probiotics) AND (title:(cytokines) OR abstract:(cytokines)) OR (title:(probiotic) OR abstract:(probiotic)) OR (title:(periodontal disease) OR abstract:(periodontal disease)) OR (title:(gingivitis) OR abstract:(gingivitis)) OR (title:(periodontitis) OR abstract:(periodontitis)) OR (title:(peri-implantitis) OR abstract:(peri-implantitis))) OR abstract:(title:(probiotics) AND (title:(cytokines) OR abstract:(cytokines)) OR (title:(probiotic) OR abstract:(probiotic)) OR (title:(periodontal disease) OR abstract:(periodontal disease)) OR (title:(gingivitis) OR abstract:(gingivitis)) OR (title:(periodontitis) OR abstract:(periodontitis)) OR (title:(peri-implantitis) OR abstract:(peri-implantitis)))) AND (title:(clinical trial) OR abstract:(clinical trial))) OR abstract:((title:(title:(probiotics) AND (title:(cytokines) OR abstract:(cytokines)) OR (title:(probiotic) OR abstract:(probiotic)) OR (title:(periodontal disease) OR abstract:(periodontal disease)) OR (title:(gingivitis) OR abstract:(gingivitis)) OR (title:(periodontitis) OR abstract:(periodontitis)) OR (title:(peri-implantitis) OR abstract:(peri-implantitis))) OR abstract:(title:(probiotics) AND (title:(cytokines) OR abstract:(cytokines)) OR (title:(probiotic) OR abstract:(probiotic)) OR (title:(periodontal disease) OR abstract:(periodontal disease)) OR (title:(gingivitis) OR abstract:(gingivitis)) OR (title:(periodontitis) OR abstract:(periodontitis)) OR (title:(peri-implantitis) OR abstract:(peri-implantitis)))) AND (title:(clinical trial) OR abstract:(clinical trial))))	17

SCOPUS KEY WORDS PLUS		Artículos Encontrados
#1 and 2	KEY (probiotics) AND KEY (gingival AND crevicular AND fluid) AND periodontal AND disease AND trial OR gingivitis OR periodontitis OR peri-implantitis AND w/clinical	10
#1 and 3	KEY (probiotics) AND KEY (cytokines) AND periodontal AND disease OR gingivitis OR periodontitis OR peri-implantitis AND w/clinical AND trial	22

EMBASE KEY WORDS PLUS		Artículos Encontrados
#1 and 2	((probiotics:kw AND 'gingival crevicular fluid':kw AND 'periodontal disease':ab,ti AND 'clinical trial':ti AND patient:ab,ti OR 'periodontitis therapy':ab,ti OR periimplantitis:ab,ti) NOT smoking OR 'probiotic agent':ti) AND 'controlled study'/de AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	20
#1 and 3	((probiotics:kw AND cytokines:kw AND 'periodontal disease':ab,ti AND 'clinical trial':ti AND patient:ab,ti OR 'periodontitis therapy':ab,ti OR periimplantitis:ab,ti) NOT smoking OR 'probiotic agent':ti) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND 'controlled study'/de AND 'article'/it AND [adult]/lim	9

SCIELO KEY WORDS PLUS		Artículos Encontrados
#1 and 2	(probioticos) AND (fluido crevicular) AND (enfermedad periodontal) OR (gingivitis) OR (periodontitis) OR (peri-implantitis) AND (clinical trial)	0
#1 and 3	(probioticos) AND (cytokines) AND (enfermedad periodontal) OR (gingivitis) OR (periodontitis) OR (peri-implantitis) AND (clinical trial)	0

RIESGO DE SESGO

RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES								
No Art	Estudio	Generacion de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignacion	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos del resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
1	Probiotic supplements and debridement of peri-implant mucositis: A randomized controlled trial	Controlado aleatorizado	Asignación centralizada	Doble ciego	Doble ciego	No se dispone de los datos completos para todos los resultados	No se dispone de todos los resultados de interes de la revision	El estudio parece no estar afectado por otras fuentes de sesgo
2	Effect of Oral Administration involving a Probiotic strain of lactobacillus reuteri on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis	No se especifica en el articulo	No se especifica en el articulo	No se especifica en el articulo	No se especifica en el articulo	Se dispone de los datos completos para todos los resultados	No se dispone de todos los resultados de interes de la revision	Desequilibrio inicial entre los grupos
3	Short-term effect of shewing gums containing probiotic lactobacillus reuteri on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid	Controlado aleatorizado	Asignación centralizada	Doble ciego	Doble ciego	No se dispone de los datos completos para todos los resultados	No se dispone de todos los resultados de interes de la revision	El estudio parece no estar afectado por otras fuentes de sesgo
4	Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary microbiome: a randomised controlled trial	Controlado aleatorizado	Asignación centralizada	Doble ciego	Doble ciego	Se dispone de los datos completos para todos los resultados	No se dispone de todos los resultados de interes de la revision	El estudio parece no estar afectado por otras fuentes de sesgo
5	The influence of a Bifidobacterium Animalis probiotic on gingival health: a randomized controlled clinical trial	Controlado aleatorizado	Asignación centralizada	Simple ciego	Simple ciego	Se dispone de los datos completos para todos los resultados	Se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interes de la revision estan descritos de forma prevista	El estudio parece no estar afectado por otras fuentes de sesgo

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social, por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Este trabajo se clasifica en la categoría: **Investigación sin riesgo.**

RESULTADOS

Probiotic supplements and debridement of peri-implant mucositis: A randomized controlled trial

HADAR HALLSTRÖM¹, SUSANN LINDGREN², CECILIA WIDÉN³,
STEFAN RENVERT^{3,4,5} & SVANTE TWETMAN^{2,6}

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA	SEGUIMIENTO	PARAMETROS CLINICOS EVALUADOS	METODO DE RECOLECCIÓN (CGF)	ANALISIS MICROBIOLOGICO	CITOQUINAS ENCONTRADAS CGF	RESULTADOS
22 aceite y pastillas y 24 placebo	1,2,4,12 y 26 semanas	(PPD) (PI) (BOP)	En el punto con mayor profundidad de sondaje, con un cono de papel durante 20 segundos.	Ensayo de citoquiinas Bio-Plex	IL-1β, IL-1RA, IL-4, IL-6, IL-8 IL-17A, CCL5, RANTES,TNF-α, IFN-γ, GM-CSF	(p >0.05), no se revelaron alteraciones importantes en los niveles de mediadores inflamatorios en el GCF

Effect of Oral Administration Involving a Probiotic Strain of *Lactobacillus reuteri* on Pro-Inflammatory Cytokine Response in Patients with Chronic Periodontitis

Anna K. Szkaradkiewicz • Janina Stopa •
Tomasz M. Karpiński

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA	SEGUIMIENTO	PARAMETROS CLINICOS EVALUADOS	METODO DE RECOLECCIÓN DEL LIQUIDO CREVICULAR (CGF)	ANALISIS MICROBIOLOGICO	CITOQUINAS ENCONTRADAS EN EL CGF	RESULTADOS
24 con tabletas probióticas y 14 placebo	2,4 semanas	(SBI) (PPD) (CAL) (GI) (PL.I)	Bolsas periodontales usando jeringas Hamilton 25 µL en intervalos de 1 a 2min	Método ELISA	TNF-α IL-1β IL-17	Disminución en TNF-α, IL-17 e IL-1β. Pero no hubo diferencia significativa entre los grupos (p >0.05)

Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid

SVANTE TWETMAN¹, BILAL DERAWI¹, METTE KELLER¹, KIM EKSTRAND¹, TÛLAY YUCEL-LINDBERG² & CHRISTINA STECKSÉN-BLICKS³

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA	SEGUIMIENTO	PARAMETROS CLINICOS EVALUADOS	METODO DE RECOLECCIÓN DEL LIQUIDO CREVICULAR (CGF)	ANALISIS MICROBIOLOGICO	CITOQUINAS ENCONTRADAS EN EL CGF	RESULTADOS
15 una goma de mascar activa y placebo, 14 dos gomas activas, 13 dos gomas y placebo	1,2,4 semanas	Índice de sangrado (BOP)	En 2 sitios vestibulares contralaterales usando tiras periopaper, durante 20 segundos	Tecnología Luminex y Kits de inmunoensayo multiplex	TNF-α IL-1β IL-6 IL-8 IL-10	El BOP mejoro y el volumen de GCF disminuyo en todos los grupos durante el periodo de masticación Resultados estadísticamente significativos solo para los grupos A/P y A/A (p <0,05)

Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary microbiome: a randomised controlled trial

M.K. Keller¹, E. Brandsborg², K. Holmstrøm³ and S. Twetman^{1*}

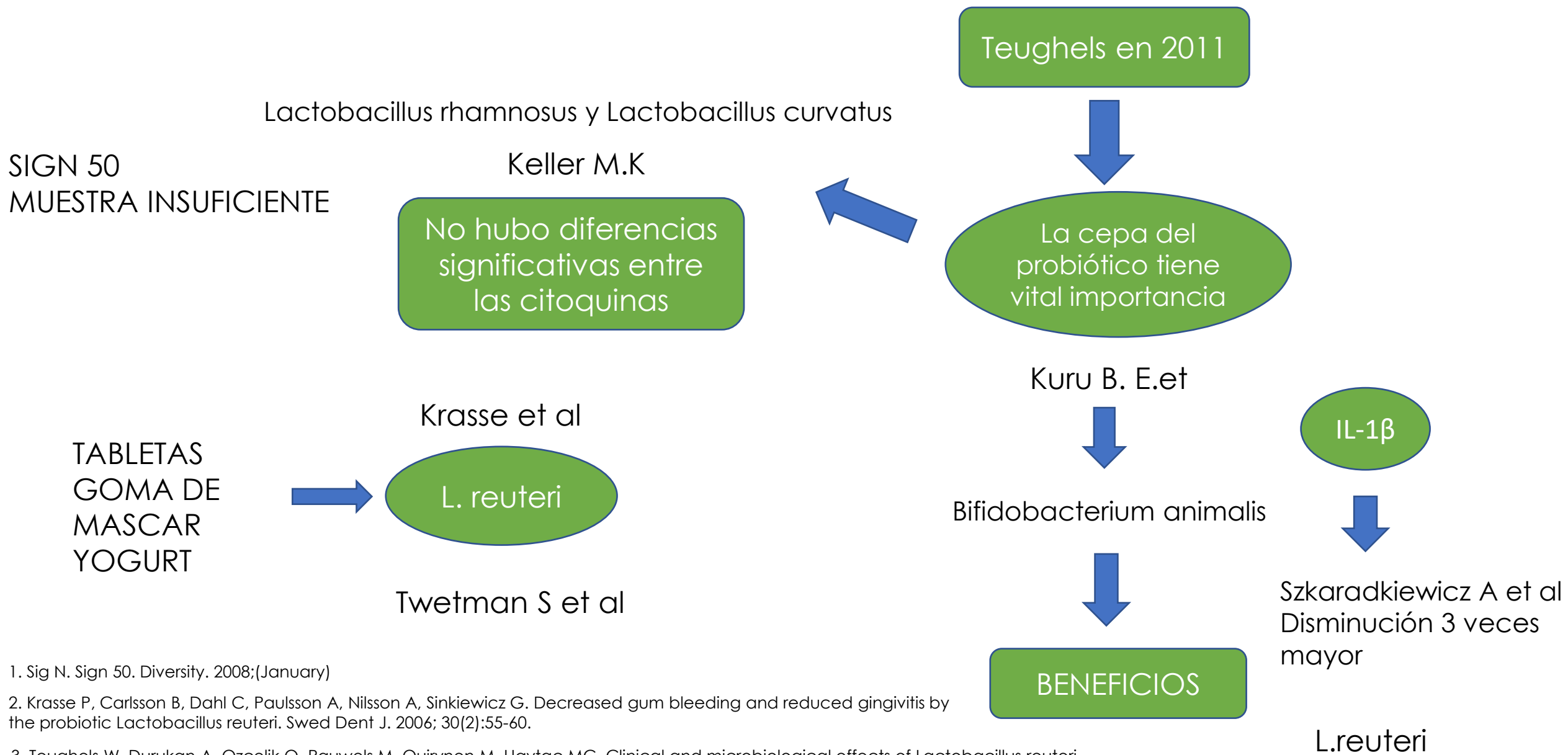
CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA	SEGUIMIENTO	PARAMETROS CLINICOS EVALUADOS	METODO DE RECOLECCIÓN DEL LIQUIDO CREVICULAR (CGF)	ANALISIS MICROBIOLOGICO	CITOQUINAS ENCONTRADAS EN EL CGF	RESULTADOS
23 tabletas con probioticos y 24 placebo	2,4,6 semanas	Índice de sangrado (BOP) Índice de placa (PI)	En 1 sitio vestibular con gingivitis, tiras periopaper, durante 20 segundos	PCR qPCR	TNF- α IL-1 β IL-6 IL-8 IL-10	Citoquinas IL -1 β , IL-6, IL-8, IL-10 no presentan ninguna alteración significativa en los dos grupos del estudio.(p >0.05)

The Influence of a *Bifidobacterium Animalis* Probiotic on Gingival Health: a Randomized Controlled Clinical Trial

Bahar Eren Kuru^{*†}, Isabelle Laleman[‡], Tuğçe Yalnızoğlu^{*}, Leyla Kuru^{*}, Wim Teughels[‡]

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA	SEGUIMIENTO	PARAMETROS CLINICOS EVALUADOS	METODO DE RECOLECCIÓN DEL LIQUIDO CREVICULAR (CGF)	ANALISIS MICROBIOLOGICO	CITOQUINAS ENCONTRADAS EN EL CGF	RESULTADOS
26 yogurt con probiótico 25 Placebo	28 días 33 días	(PI) (GI) (PD)	Se realizaron a partir de 8 dientes, tiras periopaper, durante 30 segundos	Método ELISA	IL 1 β	Se evidenció un resultado significativo a favor para todos los parámetros clínicos en el grupo de probioticos, menos aumento en el volumen de GCF y menor cantidad /concentración de IL 1 β

DISCUSIÓN



1. Sig N. Sign 50. Diversity. 2008;(January)

2. 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.

3. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of Lactobacillus reuteri probiotics in the treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled study. J Clin Periodontol 2013; 40:1025-35.

4. Hajishengallis G, Korostoff J. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. Periodontol 2000. 2017; (75): 116-151.

CONCLUSIONES

- Estas conclusiones se basan en pocos ensayos con tamaños de muestra pequeñas, seguimientos relativamente cortos y, a veces, se considera que tienen un riesgo de sesgo, por lo tanto, deben considerarse con precaución.
- De los 5 estudios sometidos a la revisión, en 3 de ellos se observó mejoría estadísticamente significativa a favor de los grupos que fueron tratados con la cepa de los probióticos. En los otros 2 no hubo diferencia significativa de los resultados, entre el grupo prueba y el grupo control.

CONCLUSIONES

- La acción de los probióticos puede variar entre un diente y un implante, aunque en las dos exista presencia de citoquinas proinflamatorias similares en el líquido crevicular
- Con la evidencia disponible, todavía es difícil concluir si los probióticos ofrecen algún beneficio clínico en el tratamiento de la enfermedad periodontal y peri-implantar.

RECOMENDACIONES

- Se requieren estudios clínicos bien diseñados con muestras de mayor tamaño y seguimientos a largo plazo.
- Se puede considerar la posibilidad de administrar una dosis de refuerzo para obtener mejores resultados a largo plazo.
- Los estudios futuros también deberán adherirse a una metodología uniforme para evitar la heterogeneidad.



GRACIAS.