

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	4
1. ASPECTOS CIENTÍFICOS Y METODOLÓGICOS.....	6
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
1.2 JUSTIFICACIÓN	7
1.3 PROPÓSITO.....	9
1.4 MARCO TEORICO.....	9
1.4.1 Gingivitis	9
1.4.2 Periodontitis	10
1.4.3 Tratamiento de las enfermedades periodontales.....	11
1.4.4 Terapia periodontal con uso concomitante de antimicrobianos de uso local y sistémico.....	12
1.4.5 Resistencia a los antisépticos y antibióticos.....	15
1.4.6 Antecedentes del uso de probióticos en Medicina y Odontología.....	16
1.4.7 Recolonización periodontal guiada	19
1.4.8 Uso de Probióticos y relación con salud o enfermedad periodontal.	20
1.5 OBJETIVOS	21
1.5.1 Objetivo General.....	21
1.5.2 Objetivos Específicos	22
2 ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	22
2.1 TIPO DE ESTUDIO	22
2.2 OBJETO DE ESTUDIO	22
2.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	22
2.4 MUESTRA	22
2.5 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	23
2.5.1 Criterios de inclusión.....	23
2.5.2 Criterios de exclusión.....	23
2.6 PROCEDIMIENTO	23
2.7 ASPECTOS ETICOS.....	34
2.8.1 Posibles Pruebas a Aplicar	34
2.8.2 Conducción del Estudio	34
3. RESULTADOS.....	35
4. DISCUSION	41
5. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES.....	46
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	47

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Pregunta PICOT	24
Tabla 2. Estrategia de búsqueda en PUBMED	26
Tabla 3. Estrategia de búsqueda en EPISTEMONIKOS	27
Tabla 4. Estrategia de búsqueda en SCOPUS	27
Tabla 5. Estrategia de búsqueda en EMBASE	28
Tabla 6. Estrategia de búsqueda en SCIELO	28
Tabla 7. Criterios de Selección	30
Tabla 8. Niveles de evidencia	30
Tabla 9. Artículos excluidos y las razones de su exclusión	31
Tabla 10. Características de los estudios	32
Tabla 11. Riesgo de sesgo en los estudios individuales	33
Tabla 12. Resumen de los resultados	41

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos	29
---	----

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades bucodentales como la caries dental, la enfermedad periodontal, la pérdida de dientes entre otras, son problemas importantes de salud pública en todo el mundo y el inadecuado cuidado oral tiene un profundo efecto sobre la salud general y la calidad de vida. Además de las malas condiciones de vida, los principales factores de riesgo se relacionan con estilos de vida poco saludables (es decir, una dieta deficiente, nutrición e higiene oral, uso de tabaco y alcohol), y la disponibilidad y accesibilidad limitada de los servicios de salud oral (1).

La periodontitis se caracteriza por la destrucción del tejido conectivo y el soporte del hueso dental después de una respuesta inflamatoria del huésped secundaria a la infección por bacterias periodontales (2). Actualmente se acepta generalmente que casi todas las formas de enfermedad periodontal se producen como resultado de infecciones microbianas mixtas dentro de las cuales coexisten grupos específicos de bacterias patógenas (3). Se revisa la evidencia sobre los roles potenciales de los factores de riesgo modificables y no modificables asociados con la enfermedad periodontal. La comprensión de los factores de riesgo es esencial para la práctica clínica.

Como resultado del ENSAB IV, realizado a partir de la clasificación de Armitage 1999, la mayor parte de la población (61.8%) evidencia periodontitis en sus diferentes grados de severidad, siendo la más frecuente la periodontitis moderada, presente en el 43.46% de los sujetos, seguida por 10.62% con periodontitis avanzada, con un 38,20% de los sujetos que se clasifican como sin periodontitis (4).

El tratamiento inicial de la periodontitis consiste en la remoción mecánica de la biopelícula supra y subgingival, pero en conjunto se han abordado diferentes alternativas coadyuvantes como el uso de antibióticos y antisépticos, sin embargo, eso ha acarreado una serie de eventos como la aparición de resistencia y la eliminación de bacterias que pueden ser beneficiosas para el huésped (5).

El estudio de la microbiología nos ha brindado diferentes conocimientos entre la relación que tienen las diversas bacterias y su relación con el huésped, por ejemplo en salud oral existe un estado de simbiosis, en el cual las bacterias beneficiosas mantienen un control sobre los patógenos a través de la inhibición de su crecimiento desproporcionado y la estimulación de la inmunología del huésped, este tipo de bacterias reciben el nombre de probióticos, que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas pueden ofrecer beneficios para la salud del huésped, mejorando el equilibrio microbiológico. Dentro de la cavidad oral, los probióticos crean una biopelícula y protegen los tejidos orales contra los patógenos periodontales reduciendo las concentraciones de citoquinas que median en procesos inflamatorios (6). Esta revisión sistemática se realiza con el objetivo de describir cuál es el efecto de los probióticos sobre las citoquinas proinflamatorias en el líquido crevicular.

1. ASPECTOS CIENTÍFICOS Y METODOLÓGICOS

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cavidad oral ha demostrado ser el hogar para más de 700 especies de bacterias, entre ellas algunas beneficiosas y otras patógenas, que en salud conviven de forma simbiótica con el huésped, cuando se rompe este equilibrio y hay un predominio de aquellas que son nocivas nos encontramos con enfermedades infecciosas, tal es el caso de la gingivitis y periodontitis (7). El mecanismo por el cual se da la destrucción de los tejidos periodontales es dual, por una parte, las bacterias se comportan como antígenos y producen endotoxinas, por el otro el sistema inmunológico produce una serie de agentes proinflamatorios con el fin de combatir las endotoxinas presentes, que finalmente también terminan generando la destrucción de los tejidos periodontales (8).

La terapia actual está orientada principalmente a reducir el número de microorganismos patógenos por métodos mecánicos. La eliminación de biopelícula realizada profesionalmente, incluido el raspaje, alisado radicular y la cirugía periodontal, podría reducir el número y las proporciones de bacterias patógenas y restablecer el equilibrio ecológico de la microbiota oral. En general, los microorganismos asociados con bolsas de más de 4 mm de profundidad se reducen a niveles muy bajos o incluso indetectables después del tratamiento periodontal. Los patógenos periodontales, como *P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis* (*T. forsythensis*), *T. denticola* y *Treponema*, también disminuyen notablemente en pacientes con periodontitis después del tratamiento mecánico (9). Sin embargo, la complejidad de la anatomía del diente y las limitaciones del área operativa presentan desafíos y dificultades para eliminar la biopelícula a fondo. Los medios mecánicos no son específicos, por lo que también se eliminan las bacterias beneficiosas.

Los antibióticos se usan como complementos de la terapia mecánica para tratar la periodontitis, particularmente en casos de fracaso del tratamiento convencional y enfermedades más agresivas (10). Cuando los tratamientos manuales se complementan con el uso de antibióticos locales y sistémicos, la cavidad oral sufre un cambio en la composición y la abundancia de diversas bacterias. Este procedimiento ha llevado al

desarrollo de resistencia a los antimicrobianos en una amplia gama de microbios y a la consiguiente ineficacia de los antibióticos de uso común (11).

Esto ha conllevado a que en la terapéutica el uso de estos sea más cuidadoso y racional, es por ello que la tendencia actual está cada vez más orientada a que haya un cambio en la estrategia del manejo, la cual consiste en crear un ambiente microbiológico estable y compatible con salud, en el cual aquellos microorganismos beneficiosos puedan inhibir el crecimiento de patógenos y estimular la inmunidad del huésped. Esta estrategia consiste en la administración adecuada de bacterias denominadas probióticos. Los efectos benéficos de estos microorganismos ya han sido documentados en medicina para el tratamiento de diferentes enfermedades infecciosas de origen viral y bacteriano, sobre todo del aparato digestivo y el sistema respiratorio, de igual manera se reporta su relación con la buena salud oral (12).

En el sistema gastrointestinal los probióticos han mostrado su habilidad para alterar el balance de las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias secretadas por las células epiteliales (13). En las estructuras periodontales uno de los mecanismos más importantes de protección es el fluido crevicular que emerge a través del epitelio de unión, este es un exudado inflamatorio, que nos puede dar muestras de la respuesta del huésped ante las invasiones bacterianas y el grado de destrucción del tejido periodontal (14), es decir a través de este se puede extrapolar el estado de respuesta inmunológica periodontal por medio de el volumen y composición. Estudiar los efectos que tienen los probióticos en el líquido crevicular podría ser una forma de advertir si estos generan algún mecanismo que intervenga en el curso inmunológico de la patología periodontal y, de esta forma entender mejor como estos benefician los diferentes parámetros clínicos periodontales.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Para superar las limitaciones de los métodos de intervención tradicionales, se han desarrollado nuevas estrategias, como los probióticos y prebióticos. Se presume que el mecanismo de acción de los probióticos en la boca es similar a los observados en otras partes del cuerpo (15). Se cree que los organismos probióticos actúan principalmente a través de estos caminos: competencia con posibles patógenos por nutrientes o sitios de

adhesión, eliminación o inhibición del crecimiento de patógenos mediante la producción de bacteriocinas u otros productos, mejora de la integridad de la barrera intestinal y aumento de la producción de mucina, modulación de la célula, proliferación y apoptosis, y estimulación y modulación del sistema inmune de la mucosa (16).

Sin embargo, hay características específicas de los probióticos en la cavidad oral. Los probióticos orales deben ser capaces de adherirse y colonizar el tejido oral, incluidas las superficies duras y sin desprendimiento, y convertirse en parte de la biopelícula (15).

Un número creciente de estudios respalda la terapia con probióticos para prevenir o tratar la gingivitis y la periodontitis, existen revisiones sistemáticas que reportan el efecto que tienen estos sobre los parámetros clínicos, pero resultaría muy interesante conocer como estos parámetros logran alterarse desde un punto de vista biológico y tomando en cuenta los posibles mecanismos de defensa que se activan en el huésped una vez se administran estas bacterias beneficiosas.

Es necesario estructurar y realizar una crítica valida de la información heterogenea no concluyente sobre los efectos de los probióticos en las citoquinas proinflamatorias del fluido crevicular, porque este es una de las principales barreras que se activan cuando hay una infección periodontal.

El cambio generado en la composición y flujo del fluido crevicular podría significar la explicación de los diversos beneficios otorgados por los probióticos a nivel de salud clínica y simbiosis microbiológica en los tejidos periodontales, adicionalmente es una forma de tratamiento innovador, que no acarrea con los mismos efectos adversos de otras terapias coadyuvantes y al presentarse en algunos alimentos estos podrían ser adquiridos por el paciente de una forma más sencilla y aceptable.

También resulta muy interesante que los probióticos puedan modificar la enfermedad no solo por sus efectos sobre otras bacterias del periodonto, sino por interactuar con los diversos tejidos periodontales e intervenir en la respuesta inmunológica e inflamatoria; que junto con los productos bacterianos son los causantes de la destrucción del periodonto.

Por tanto, los resultados obtenidos en esta revisión pueden contribuir a plasmar nuevas formas de tratamiento, contribuyendo con el entendimiento y aprovechamiento de las habilidades que estos tienen para modificar el sistema inmunológico en el periodonto.

1.3 PROPÓSITO

Realizar una crítica válida y una revisión sistemática de la información heterogénea no concluyente, sobre los efectos de los probióticos en los niveles de citoquinas proinflamatorias a nivel del fluido crevicular en la enfermedad periodontal y periimplantar.

1.4 MARCO TEORICO

Las enfermedades periodontales son entendidas como las enfermedades de las encías que se generan a partir de la invasión de bacterias y otras partículas que afectan los tejidos del diente a partir de una placa. La higiene bucal previene que la biopelícula se endurezca y forme depósitos conocidos como cálculo que no se puede eliminar de manera simple con el lavado bucal diario, sino que requiere atención profesional por un periodoncista. El problema radica en que la biopelícula al establecerse por mucho tiempo permite que las bacterias causen una inflamación en las encías que se conoce como gingivitis. Sin embargo, la periodontitis se presenta cuando la gingivitis no se ha tratado adecuadamente y se produce una inflamación alrededor de los dientes afectados que pueden llevar a consecuencias mucho mayores en la medida en la que las bacterias actúan para destruir el hueso y el tejido conjuntivo que permiten que los dientes estén en su lugar y por lo tanto llevar a la pérdida dental de uno o más dientes.

1.4.1 Gingivitis

La gingivitis generalmente se considera una afección inflamatoria específica del sitio iniciada por la acumulación de biopelícula dental y caracterizada por enrojecimiento gingival y edema y la ausencia de pérdida de inserción periodontal. La gingivitis es comúnmente indolora, rara vez provoca hemorragia espontánea y, a menudo, se caracteriza por cambios clínicos sutiles, que provocan que la mayoría de los pacientes no sepan de la enfermedad o no puedan reconocerla (17).

Cuando se compara con la periodontitis, una peculiaridad de la gingivitis inducida por placa es la reversibilidad completa de las alteraciones tisulares una vez que se elimina la biopelícula dental. A pesar de la reversibilidad de los cambios tisulares inducidos por la gingivitis, la gingivitis tiene una importancia clínica particular porque se considera el precursor de la periodontitis, una enfermedad caracterizada por inflamación gingival combinada con la unión del tejido conectivo y la pérdida ósea. La evidencia que apoya la relación entre la gingivitis y la periodontitis proviene de estudios longitudinales, donde el desarrollo y la progresión de la pérdida de inserción se asociaron con mayores niveles basales de inflamación gingival (18). En contraste, los sitios con progresión mínima o nula de la pérdida de inserción se caracterizaron por la ausencia constante de inflamación gingival a lo largo del tiempo. En general, estas observaciones sugieren que el control efectivo a largo plazo de la gingivitis podría prevenir la pérdida progresiva de inserción

De tal manera que se puede determinar que la enfermedad de la gingivitis se produce a partir de una mala higiene bucal que da lugar a la presencia de biopelícula dentobacteriana acumulada y así la presencia de agentes que dan lugar a la presencia de bacterias y más adelante a la lesión alrededor del diente o los dientes afectados. Los protocolos que se siguen para prevenir y eliminar esta enfermedad parten de los polimorfonucleares que permitan frenar las bacterias y así poder resolver el cuadro clínico. Sin embargo, cuando no es efectiva la intervención básica, de acuerdo con el esquema de Offenbacher (19) la bacteria podrá generar lesiones más complicadas en el paciente, dando lugar a casos de periodontitis. De acuerdo con el grado de afectación y el comportamiento de la enfermedad, se habla de periodontitis crónica y periodontitis agresiva.

1.4.2 Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria multifactorial crónica asociada con las biopelículas de placas disbióticas y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes. Sus características principales incluyen la pérdida de soporte de tejido periodontal, que se manifiesta a través de la pérdida de inserción clínica (CAL) y la pérdida ósea alveolar evaluada radiográficamente, la presencia de bolsas

periodontales y hemorragia gingival. La periodontitis es un importante problema de salud pública debido a su alta prevalencia, así como porque puede ocasionar pérdida de dientes y discapacidad, afectar negativamente la función masticatoria y la estética, ser una fuente de desigualdad social y afectar la calidad de vida. La periodontitis representa una proporción sustancial de edentulismo y disfunción masticatoria, resulta en costos significativos de cuidado dental y tiene un impacto negativo plausible en la salud general.

La patogénesis de las enfermedades periodontales está influenciada por diversos factores del huésped, como la respuesta inmune, los factores anatómicos y los factores estructurales del tejido. La mayoría de estos factores están determinados por el perfil genético del huésped y pueden ser modificados por factores ambientales y de comportamiento del huésped (20).

1.4.3 Tratamiento de las enfermedades periodontales

Dentro de los tratamientos clínicos que se le pueden dar a las enfermedades periodontales se encuentran varios métodos tradicionales terapéuticos que con el paso del tiempo se han validado dentro de la práctica médica con un alto grado de efectividad. El primero de ellos es el raspaje y alisado radicular, que consiste en eliminar la placa bacteriana que se ha acumulado tanto a nivel supra como subgingival. El alisado de manera complementaria permite eliminar la placa bacteriana que se ha mineralizado, permitiendo crear una superficie dental lisa y limpia (9)

El raspaje supragingival se produce en el momento en el que la biopelícula o la placa bacteriana se encuentran coronal al margen gingival, sin invadir el espacio del surco gingival (21). Por su parte, el raspaje subgingival se produce cuando la placa bacteriana se encuentra más endurecida y por debajo del margen gingival invadiendo los tejidos periodontales, por lo tanto, requiere de un procedimiento más controlado y largo hasta que se genere una superficie libre de bacterias y lisa.

1.4.3.1 Instrumentación para el tratamiento de las enfermedades periodontales

Finalmente, los instrumentos que se utilizan para tratar las enfermedades periodontales en primera medida están asociados con la eliminación de la placa bacteriana o de los cálculos dentales. Por lo tanto, los instrumentos tienen la función de raspar la superficie dental para eliminar cálculos y biopelícula y la eliminación de los tejidos suaves que han sido afectados, como también dejar una superficie lisa, menos susceptible al acúmulo de placa. De esta manera dentro de los instrumentos más usados para raspaje y alisado de las superficies dentales son las curetas periodontales y de estas existen universales y específicas para cada diente (9).

1.4.3.2 Equipos Ultrasónicos y sónicos

Estos son dispositivos que con vibraciones sónicas o ultrasónicas y agua crean un fenómeno denominado cavitación que ayuda a la eliminación de las diferentes precipitaciones acumuladas en las superficies dentales.

Dentro de los equipos ultrasónicos se encuentra el Cavitron® que es un sistema utilizado para la eliminación de depósitos duros y blandos en la superficie dental. Este aparato funciona por vibraciones ultrasónicas y es ideal para hacer una limpieza profunda porque permite eliminar sin dolor el cálculo, la biopelícula y otro tipo de pigmentaciones acumuladas por malos hábitos bucales. Las ventajas de uso de este aparato para la limpieza bucal es que funciona de manera efectiva, rápida y cómoda tanto para el profesional como para el paciente. En su estructura cuenta con un equipo removible de líquido, un mini compresor, y un depósito de agua, que muchas veces está compuesto por suero o colutorios de clorhexidina. Por su diseño ergonómico permite que se realiza una limpieza adecuada, se recomienda sin embargo que haya un adecuado procedimiento de desinfección (22).

1.4.4 Terapia periodontal con uso concomitante de antimicrobianos de uso local y sistémico

Está ampliamente aceptado que las enfermedades periodontales son patologías inflamatorias inducidas por placa bacteriana que afectan al periodonto, si estas no se

tratan pueden llevar a la destrucción de los tejidos de soporte del diente y finalmente al diente. Estas condiciones son causadas por especies bacterianas patógenas que se adhieren a las superficies de los dientes, organizadas en comunidades complejas que forman biopelículas (6). Entre las más de 700 especies bacterianas diferentes que se han identificado en la microbiota oral, solo un pequeño grupo de 10 a 15 especies han sido identificadas asociadas al inicio y la progresión de la periodontitis. Sin embargo, a pesar de esta especificidad microbiana, el tratamiento estándar de la periodontitis sigue siendo altamente inespecífico y consiste principalmente en la remoción mecánica de la superficie radicular. El desbridamiento mecánico es un procedimiento terapéutico muy exigente que presenta algunas limitaciones como la dificultad para el acceso a bolsas y bifurcaciones profundas (23). Debido a estas limitaciones, se ha indicado el uso complementario de antimicrobianos para mejorar los resultados clínicos y condiciones periodontales.

Los beneficios complementarios de los antimicrobianos sistémicos en el tratamiento de la periodontitis se han informado en varias revisiones sistemáticas, la principal conclusión refiere que, aunque existen datos suficientes para sugerir que los antimicrobianos sistémicos podrían ayudar en el tratamiento de la periodontitis, no hay un protocolo clínico óptimo definido a seguir (5).

Estudios como el de Herrera y cols (5) incluyeron 25 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que compararon el raspaje y alisado radicular solos o con placebo, versus raspaje y alisado radicular con antimicrobianos sistémicos. Las condiciones periodontales incluyeron periodontitis agresiva y crónica de más de 6 meses de evolución y la evaluación de las variables de resultados clínicos mediante el uso de metanálisis concluyendo que:

Los antimicrobianos sistémicos como complemento del raspaje y alisado radicular, pueden ofrecer un beneficio adicional sobre la terapia periodontal comparado cuando se realiza únicamente la remoción mecánica, en términos de cambios en el nivel de inserción clínica (CAL) y el cambio de las reducciones de la profundidad de la bolsa (PPD)

en bolsas profundas (las ganancias de CAL oscilan entre 0.2 y 0.6 mm y las reducciones de PPD entre 0.2 y 0.8 mm).

En situaciones clínicas específicas, como en pacientes con bolsas profundas, pacientes con enfermedad progresiva o "activa", o con perfiles microbiológicos y específicos esta terapia complementaria antimicrobiana podría ser de importancia clínica, ya que reduce la carga microbiana y ayuda a minimizar la progresión de la enfermedad.

Por otro lado, Haffajee y cols (24) incluyeron 26 ensayos clínicos controlados y 3 estudios cuasi experimentales y 1 de cohorte de más de 1 mes de duración. Las condiciones periodontales incluyeron periodontitis agresiva, crónica, recurrente y absceso periodontal; la evaluación de las variables de resultado concluyó que:

Se deben esperar ganancias de CAL si se utilizan antimicrobianos sistémicos, tanto en pacientes con periodontitis crónica, así como agresiva después de 6 meses de terapia farmacológica. Sin embargo, estos resultados son más significativos en pacientes con periodontitis agresiva y en bolsas más profundas.

Antimicrobianos como el metronidazol, tetraciclina y la combinación de metronidazol y amoxicilina ofrecieron los mejores resultados, pero no hay pruebas suficientes para respaldar un régimen de medicamentos, incluida la dosis y la duración adecuadas. Además no hay pruebas suficientes para apoyar el uso de antimicrobianos sistémicos como única terapia.

Aunque la evidencia científica respaldaría el uso complementario de antimicrobianos locales en estas indicaciones clínicas, hay algunos problemas importantes que pueden limitar su efectividad como referencia (25)

Propiedades de manejo clínico, ya que algunos productos son difíciles de manejar y requieren una gran cantidad de tiempo en el consultorio dental.

Los perfiles farmacocinéticos, ya que algunos productos tienen una duración de corto plazo a nivel del surco y se remueven con el fluido crevicular gingival, llevando a un gran número de visitas en el sillón para mantener su actividad antibacteriana.

1.4.5 Resistencia a los antisépticos y antibióticos.

A pesar que los antimicrobianos en general han sido un medio muy eficaz para el tratamiento de un amplio número de enfermedades infecciosas también tienen sus inconvenientes, la resistencia bacteriana se podría decir es el peor de ellos y cada día va en aumento, esto podría estar ligado al mal uso que estos han tenido y a la tendencia de los microorganismos de cada día ser más especializados (25). Las infecciones orales no son la excepción, y claro al ser la enfermedad periodontal un tipo de patología de etiología infecciosa el tratamiento de esta podría verse también afectado por la aparición de resistencia.

Entre las situaciones que ha generado que se desarrolle resistencia a los antimicrobianos se podría decir que una de ellas es la amplia movilización que se tiene a nivel mundial, un ejemplo de esto es la transmisión de las cepas resistentes de streptococcus a la vancomicina desde África hasta América entre 1991 y 1992, otro sería la aparición de enfermedades como el SIDA que complicarían la respuesta inmunológica y daría una oportunidad a los microorganismos de crear diferentes estrategias para poder generar mecanismos de resistencia, además el hecho que no se aporte un buen presupuesto por parte del Estado y la privatización farmacéutica en el desarrollo de nuevos tipos de antibióticos genera dificultad en la manera de afrontar los casos de resistencia bacteriana (10).

En un estudio realizado en los 90 por Clay Walker el concluyó que de las cepas aisladas en pacientes con periodontitis tratadas con antibióticos en los 80, el 20 a 30 % eran resistentes a tetraciclinas y penicilinas, es decir que conforme el tiempo las bacterias periodontales también generan mecanismos para lidiar contra los antimicrobianos (25).

Es importante señalar que las bacterias poseen mecanismos que pueden ser, intrínsecos, mutacionales y por transferencia genética horizontal, mediante los cuales ellas generan resistencia.

Las tetraciclinas han sido muy utilizadas a nivel periodontal ya que ellas no perjudican a especies de actinomicetes y streptococos, bacterias que están relacionadas con la salud

oral, es decir que cuando ellas han erradicado las bacterias periodontales la repoblación microbiana va tender a que exista una microbiota comensal en vez de patógena, sin embargo muchas bacterias periodontopatógenas están adquiriendo mecanismos de resistencia por transferencia genética horizontal, tal es el caso de algunas especies de *prevotella* y *bacteroides* (25).

1.4.6 Antecedentes del uso de probióticos en Medicina y Odontología

Desde los comienzos de la humanidad el hombre ha sido afectado por enfermedades de tipo infeccioso y la forma de tratarlas ha sido variada, desde formas paliativas hasta radicales, con la llegada de los antibióticos en 1928 por el descubrimiento de Alexander Fleming el manejo de las infecciones fue muy efectivo, sin embargo con ello vino acarreado el apareamiento de resistencia de los microorganismos hacia los diferentes tipos de antimicrobianos, esto representa hoy en día una de las principales complicaciones para tratar enfermedades de origen bacteriano (12). Las investigaciones en este ámbito están cada vez más orientadas en buscar una manera de evadir este problema, una solución podría ser el uso de algunas especies para eliminar otras, el uso de microorganismo para eliminar otros tipos no es algo nuevo, existen algunos antibióticos que son elaborados a partir de algunas especies bacterianas.

En 1965 Lilly y Stillwell describieron por primera vez los probióticos como sustancias producidas por protozoos y utilizadas para la estimulación de otras, tiempo después Parker en 1974 describió su uso benéfico en los intestinos de animales cuando se utilizaban como suplementos alimenticios. Esto hizo que la definición cambiara un poco y se orientara más a describirlas como “microorganismos y sustancias que contribuían a que existiera un balance intestinal” (12). Según la organización mundial de la salud los probióticos son “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud en el huésped”.

Estos han sido utilizados tanto en animales como en humanos, y se pueden encontrar en diferentes formas hoy en día, desde tabletas, hasta formas alimenticias, y existen diferentes cepas de bacterias que son útiles dependiendo los propósitos de uso, siendo los géneros *lactobacilo*, *estreptococco* y *bifidobacterium* los más utilizados no solo en

medicina sino también en la industria. Los seres humanos desde que nacemos contraemos las primeras bacterias al pasar por el canal del parto de la madre, luego esta microbiota se va haciendo más específica y balanceada, un desequilibrio provocaría la enfermedad o infección, y no solamente a nivel del tracto gastrointestinal incluyendo boca, sino que también las encontramos en la piel y un paso de esta hacia planos profundos puede producir enfermedad, está comprobado que algunas especies de bacterias disminuyen la existencia de otras, por ejemplo algunas cepas de lactobacilos reducen el número de *E. coli* y *Candida albicans*, los probióticos tienen diferentes mecanismos de acción y prácticamente se pueden resumir de la siguiente manera (26)

Supresión por vías contables como la producción de compuestos antibacteriales, competencia por nutrientes, competencia por sitios de adhesión, alteración del metabolismo microbiano con aumento y disminución de la de la actividad enzimática,

Y la estimulación de la inmunidad se da por incremento en los niveles de anticuerpos y la actividad de macrófagos.

Entre los beneficios en la medicina que tienen los probióticos se podrían citar su acción en padecimientos gastrointestinales como constipación, en la intolerancia a la lactosa e infecciones gastrointestinales, además presentan actividad anticolesterol y antitumoral. Entre las características que debe tener un buen probiótico se podrían citar las siguientes

1. Debe ser una cepa que sea capaz de ejercer un efecto beneficioso sobre el animal huésped.
2. Debe ser no patógeno y no tóxico.
3. Deben estar presentes como células viables, preferiblemente en grandes cantidades, aunque no conocemos la dosis mínima efectiva.
4. Debería ser capaz de sobrevivir y metabolizarse en el ambiente intestinal, por ej. Resistente al bajo pH y ácidos orgánicos.

5. Deben ser estables y capaces de permanecer viables durante largos períodos de almacenamiento y condiciones de campo.

En odontología se ha demostrado que la cavidad oral es el hogar de casi 700 especies diferentes de bacterias. Esto incluye tanto los microorganismos patógenos potenciales como los microorganismos beneficiosos, y un equilibrio entre los microorganismos hostiles y los comensales deciden el estado de la salud o enfermedad del huésped .

Se ha demostrado que las cepas de *L. plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, y *Lactobacillus rhamnosus* tienen alta actividad antimicrobiana inhibiendo bacterias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, y *Streptococcus mutans*, pero no *Candida albicans*(12)

Parte del uso que se ha implementado con los probióticos en odontología incluye el tratamiento de halitosis, periodontitis, caries e infecciones por candida, el uso de estos se podría justificar porque cuando se realizó una comparación de la microbiota de la cavidad oral en salud, gingivitis y periodontitis, se identificaron ciertos cambios en las características generales de los microbios (27). Hubo un cambio de organismos gram positivos a gram negativos, de cocos a bacilos, de no móviles a móviles, de especies con capacidad de fermentar a otras proteolíticas y de anaerobios facultativos a anaerobios obligados, es decir que la variabilidad de la flora si influye en el estado de salud o enfermedad de la boca. Entre las especies que más se han utilizados como probióticos están cepas de lactobacilos y bifidobacterium (27)

En el tratamiento de la halitosis el uso de los probióticos ha sido estudiado por varios clínicos. La halitosis se genera por la liberación de compuestos volátiles de azufre que son productos de bacterias intraorales durante la degradación de las proteínas salivales y alimenticias (18). *Fusobacterium nucleatum* mostró un potencial reducido para formar dichos compuestos luego de la ingestión de *Weissella cibaria* (bacterias comúnmente presentes en la leche fermentada) debido a la inhibición de la proliferación de *Fusobacterium nucleatum* por el peróxido de hidrógeno producido por *Weissella cibaria*. Esta bacteria también compitió con colonizadores secundarios por los sitios de adhesión, lo que ralentizó la transmisión a una placa más patógena (18). Cuando *Lactobacillus*

salivarius WB12 y xilitol en forma de tabletas se administraron diariamente a pacientes con halitosis genuina durante un período de 4 semanas, se observó una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones organolépticas de halitosis y sangrado en el sondeo (18).

Streptococcus salivarius es otro microorganismo que tiene el potencial de reducir la halitosis en virtud de su capacidad para producir bacteriocinas y salivaricinas que reduce el número de bacterias que producen compuestos volátiles de azufre. El nivel de compuestos de azufre volátiles mostró una reducción luego del uso de pastillas que contenían *Streptococcus salivarius* K12. Esta bacteria también suprimió el crecimiento de bacterias negro pigmentadas (28).

Koll y colaboradores (26) estudiaron el efecto de varias cepas de lactobacilos en la inhibición de otras especies bacterianas y encontraron que estos podrían ser un buen medio para tratar la caries ya que inhibían *Streptococcus mutans*, además tenían alta tolerancia a la actividad antimicrobiana y resistían estrés ambiental, lo que podría permitir su existencia en situaciones no favorable para otras bacterias comensales, los más eficaces fueron *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. salivarius* y el *L. rhamnosus*.(28)

1.4.7 Recolonización periodontal guiada

En el 2007 Teughels realizó un estudio sobre perros Beagle en el cual pretendía comprobar la teoría que ciertas especies bacterianas asociadas con salud periodontal podrían impedir la recolonización de periodontopatógenos luego de realizar una terapia periodontal convencional, el estudio consistió en crear defectos periodontales y producir periodontitis en estos animales, luego tomar medidas microbiológicas y tratar con especies de *Streptococcus* consideradas comensales, esto lo realizó por varias semanas y con grupos controles, al final del estudio encontró que aquellos que habían sido suministrado semanalmente con estas especies bacterianas mostraron una notable reducción en la reaparición de especies patógenas de *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* canina, además una gran mejoría en comparación con los grupos controles en sangrado y profundidad al sondaje, concluyendo así que es posible manejar la enfermedad periodontal a través de guiar la microbiota periodontal, es así como nace

el concepto de Recolonización de la bolsa periodontal guiada. Esto fue luego repetido por Nakerts quien esta vez comprobó que al aplicar *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius* y *Streptococcus mitis* subgingivalmente había una mejoría en los parámetros de inflamación gingival y niveles óseos (29)

1.4.8 Uso de Probióticos y relación con salud o enfermedad periodontal.

Al evaluar la composición microbiana en salud periodontal muchos han relacionado la presencia de bacterias Gram positivas y anaerobios facultativos en relación con esta, Kilian demostró que el 63-80% de los colonizadores primarios relacionados con salud eran especies de los grupos streptococcus acompañados de actinomicetes y veillonellas(30) . Un estudio de listgarten y cols reveló que la microbiota asociada a la salud consistía en una capa delgada de células bacterianas adherentes con las características de cocos grampositivos (8). En contraste, las muestras de dientes con gingivitis contenían una mayor variedad de morfotipos, incluidas las formas coccoides y filamentosas, así como bacterias grampositivas y gramnegativas. Numerosos ejemplos de distintos morfotipos en estrecha asociación (coagregación) se ven en la periferia de la placa en desarrollo (8). Sin embargo, los estudios mostraron que, en muestras de sitios orales donde se detectó *S. sanguis*, *Tannerella forsythia* estuvo presente en el 1% de los casos, y en las muestras donde no se detectó *S. sanguis*; *Tannerella forsythia* estuvo presente en el 10% de los sitios orales. Esto quiere decir que existen tipos de bacterias que no pueden convivir en el mismo momento y es así como podría explicarse el principio de salud y enfermedad periodontal a nivel microbiológico y el conocimiento de esto podría utilizarse para el tratamiento de la periodontitis (28)

Una forma en la cual se podría utilizar las bacterias beneficiosas como probióticos es a través de los alimentos Zhu y colaboradores en China realizó un estudio con yogurt en el cual extrajo las especies de probióticos y los administró en pacientes con periodontitis para evaluar el comportamiento de las diferentes especies, el comprobó que los probióticos eran efectivos disminuyendo el número de periodontopatógenos, sin embargo esto dependía mucho del tiempo y la secuencia de inoculación en la cual estos eran administrados, siendo más efectivas aquellas cepas extraídas de yogurt frescos, y en

cuanto a la inoculación, si se administraban primero los probióticos estos lograban reducir un gran número de periodontopatógenos, al administrar patógenos y probióticos al mismo tiempo la capacidad antimicrobiana de estos se reducía y al administrar primero los patógenos estos inhibían el crecimiento de algunas cepas de probióticos (31) Otro estudio por Shimazaki en el cual evaluó la ingesta de alimentos ácidos y lácteos y su relación con la enfermedad periodontal mostró que aquellas personas que consumían derivados de la leche o productos fermentados tenían menor profundidad de sondaje y pérdida de inserción clínica en comparación con las personas que no consumen este tipo de alimentos (32).

Otro estudio por Shimauchi y cols investigó el efecto en los parámetros clínicos en pacientes voluntarios a los que se les administró tres veces al día por 8 semanas *Lactobacillus salivarius* WB21 y se evaluó los parámetros clínicos, entre los resultados se halló que esta bacteria representa una mejoría en el índice de placa y profundidad al sondaje en pacientes fumadores, además estos pacientes presentaron bajos niveles de lactoferrina (33)

Además de mostrar mejoría en los parámetros clínicos también se han estudiado los probióticos y su relación con la respuesta inmunológica periodontal, en un estudio de Albuquerque-Souza y colaboradores se evaluó el uso de probióticos en células epiteliales infectadas con *Porphyromonas gingivalis* y la respuesta inmunológica generada, se encontró que los tejidos infectados por ambos microorganismos mostraron menos expresión de TNF-Alfa, Interleukina 1-Beta, y activación de receptores tipo Toll-4, además los probióticos fueron capaces de adherirse al epitelio y evitar la adherencia e invasión de la *Porphyromona gingivalis* (34)

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo General

Describir de acuerdo a la literatura cuál es el efecto de los probióticos sobre las citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular.

1.5.2 Objetivos Específicos

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

2 ASPECTOS METODOLÓGICOS

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Revisión sistemática

2.2 OBJETO DE ESTUDIO

Investigación de los efectos de probióticos sobre los niveles de citoquinas proinflamatoria en fluido crevicular.

2.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Estudios de ensayos clínicos controlados que describan el uso de probióticos y los efectos sobre las citoquinas proinflamatorias presentes en el fluido crevicular.

2.4 MUESTRA

Estudios ECAS

2.5 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

2.5.1 Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos controlados
- Estudios en pacientes con enfermedad periodontal o periimplantar que hayan sido tratados con probióticos.
- Estudios que reporten resultados de citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular.

2.5.2 Criterios de exclusión

- Estudios in vitro, ex vivo o en animales.
- Estudios que no reporten información sobre fluido crevicular.
- Estudios con enfermedades sistémicas que modifiquen la respuesta inmunológica e inflamatoria.
- Estudios en pacientes gestantes o lactantes.

2.6 PROCEDIMIENTO

El protocolo para esta revisión sistemática de la literatura se desarrolló y se llevó a cabo siguiendo las pautas PRISMA.

PREGUNTA DE REVISIÓN

Las siguientes preguntas se formularon para una revisión sistemática de la literatura, sobre los efectos de los probióticos en las citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular.

¿Cuál es el efecto de los probióticos sobre las citoquinas proinflamatorias presentes en el fluido crevicular de paciente con enfermedad periodontal y periimplantar?

¿Influye la forma de administración de los probióticos en la en las citoquinas proinflamatorias presentes en el fluido crevicular?

¿Qué cepa de probióticos es más efectiva en la reducción de citoquinas proinflamatorias?

Tabla 1. Pregunta PICOT

PREGUNTA PICOT	
Participantes	Pacientes con gingivitis, periodontitis, mucositis y periimplantitis
Intervención	Uso de probióticos en sus diversas presentaciones (alimentos, tabletas, gomas de mascar, etc.)
Comparación	Terapia periodontal convencional o placebo
Outcome/Resultado	Los probióticos disminuyen el nivel de citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular/ probióticos aumentan el nivel de citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular/ Los probióticos no alteran las citoquinas proinflamatorias del fluido crevicular.

Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Se diseñó una estrategia de búsqueda para ensayos clínicos aleatorizados publicados en Pubmed, EMBASE, Epistemonikos, Scopus y Scielo. La estrategia de búsqueda fue específica para cada base de datos y se utilizaron las palabras claves “probiotics”, “gingival crevicular fluid” y “cytokines”. Las combinaciones utilizadas para la búsqueda fueron “probiotics” AND “gingival crevicular fluid” y “probiotics” AND “cytokines”.

Selección de los estudios

La búsqueda electrónica (Fig. 1) se llevó a cabo hasta el 15/07/2019 siguiendo el diagrama de flujo sugerido por PRISMA (35). En la base de datos de PubMed, al usar los términos de MESH, se obtuvieron 4 resultados con la combinación de los criterios 1 y 2, y 5 resultados con la combinación de 1 y 3 (Tabla 2). En Epistemonikos, usando las palabras clave, para las mismas combinaciones, los resultados obtenidos fueron 2 y 17 respectivamente (Tabla 3). En Scopus usando las palabras clave, se obtuvieron 10 y 22 respectivamente (Tabla 4). En Embase usando las palabras clave, para las mismas

combinaciones, se obtuvieron 20 y 9 respectivamente (Tabla 5). Finalmente, en la base de datos Scielo, al usar palabras clave plus, no se obtuvieron resultados para las combinaciones, para un total de 89 artículos (Tabla 6).

Al eliminar duplicados para las búsquedas 1 y 2, 1 y 3, quedaron 79 artículos. Dos revisores revisaron de forma independiente los títulos, resúmenes y textos completos (en los casos en que no había resumen) teniendo en cuenta los criterios de selección establecidos (Tabla 7).

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron 14 artículos, de los cuales se eliminaron 9 artículos por ser irrelevantes (Tabla 9). Finalmente, se seleccionaron 5 estudios. En caso de desacuerdo entre los revisores, las decisiones se tomaron por consenso.

Proceso de extracción de datos

De los estudios seleccionados, se extrajeron los siguientes criterios: título del artículo, primer autor, nombre de la revista, año, factor de impacto, diseño del estudio, muestra, características de la muestra, definición de probióticos, presencia de citoquinas, efecto de los probióticos sobre las citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular, análisis estadístico; nivel de confianza; riesgo de sesgo; nivel de evidencia (Tabla 8). Estos datos permitieron someter cada estudio al análisis de la calidad metodológica y clasificarlos según el nivel de evidencia (Tabla 10).

Análisis de la calidad metodológica y nivel de evidencia

Dos revisores evaluaron de manera independiente la calidad metodológica y el nivel de evidencia de los artículos seleccionados (Tabla 8). Se ha establecido una clasificación de los niveles de evidencia según las recomendaciones de SIGN 50 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2012 (36). Dicha clasificación también se muestra en la Tabla 10 donde A representa el nivel de evidencia más alto y C el más bajo.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en PUBMED

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

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en EPISTEMONIKOS

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

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en SCOPUS

SCOPUS KEY WORDS PLUS		Artículos Encontrados
#1 and 2	KEY (probiotics) AND KEY (gingival AND crevicular AND fluid) AND per iodontal 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

Tabla 5. Estrategia de búsqueda en EMBASE

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

Tabla 6. Estrategia de búsqueda en SCIELO

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

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos

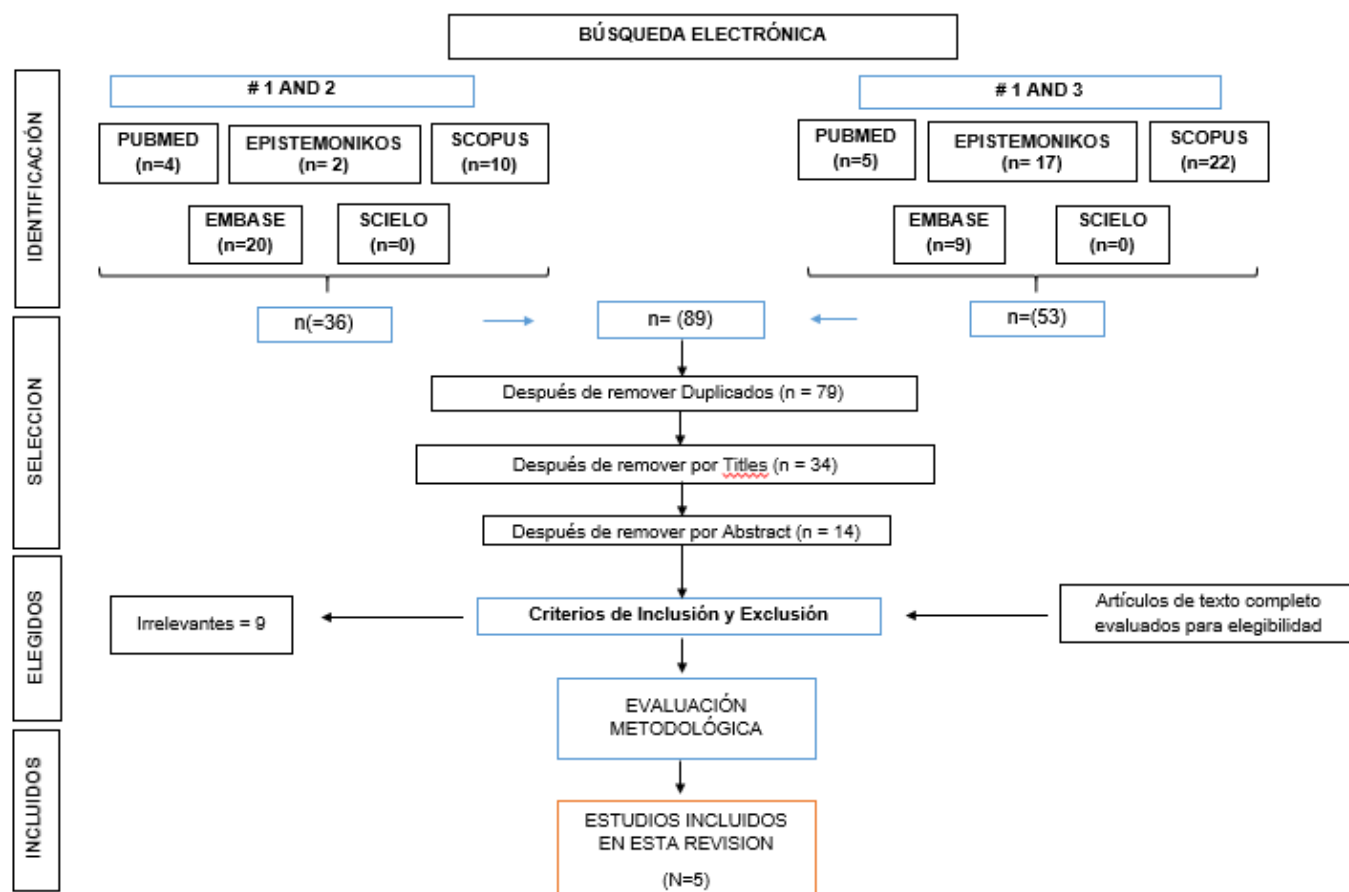


Tabla 7. Criterios de Selección

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 fluido crevicular	3. Estudios con enfermedades sistémicas que modifiquen la respuesta inmunológica e inflamatoria.
	4. Estudios en pacientes gestantes o lactantes.

Tabla 8. Niveles de evidencia

A	Revisiones Sistemáticas, Meta-Análisis y Ensayos clínicos con muy poco riesgo de sesgo
	Estudios con número de muestra de 100 pacientes o más
	Estudios que definan la característica de la muestra (Probióticos y placebo)
	Estudios que definan la relación entre los probióticos y las citoquinas proinflamatorias en el GCF
	Estudios que asocien la enfermedad periodontal/peri-implantar y el tratamiento con probióticos
	Estudios de revistas Q1
B	Estudios Longitudinales y Ensayos clínicos con poco riesgo de sesgo
	Estudios con número de muestra de 50 a 99 pacientes
	Estudios que definan la característica de la muestra (Probióticos y placebo)
	Estudios que definan probióticos y tengan presencia de citoquina proinflamatorias
	Estudios que asocien la enfermedad periodontal/peri-implantar y el tratamiento con probióticos
	Estudios de revistas Q2
C	Estudio Transversales
	Estudios con número de muestra inferior a 50 pacientes
	Estudios que definan probióticos y tengan presencia de citoquina proinflamatorias
	Estudios que no asocien la enfermedad periodontal/peri-implantar y el tratamiento con probióticos
	Estudios de revistas Q3 o Q4

Tabla 9. Artículos excluidos y las razones de su exclusión

#	ESTUDIO	AUTOR	AÑO	RAZON DE EXCLUSIÓN
1	Effect of the probiotic <i>Lactobacilli reuteri</i> (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial	Vivekananda M R et al	2010	Dentro de los parámetros evaluados no incluía el análisis de las citoquinas presentes en el líquido crevicular
2	Probiotic effects of orally administered <i>Lactobacillus reuteri</i> -containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial	Iniesta M et al	2012	Dentro de los parámetros evaluados no incluía el análisis de las citoquinas presentes en el líquido crevicular
3	Improvement of periodontal condition by probiotics with <i>Lactobacillus salivarius</i> WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Shimauchi H et al	2008	No incluía análisis de citoquinas presentes en el líquido crevicular, adicionalmente los pacientes son aparentemente saludables
4	Impact of orally administered lozenges with <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG and <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults	Toivainen A et al	2014	No especificaba si los pacientes tenían o no enfermedad periodontal presente, no incluía análisis de citoquinas presentes en el líquido crevicular
5	Clinical and microbiological effects of <i>Lactobacillus reuteri</i> probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study	Teughels W et al	2013	Dentro de los parámetros evaluados no incluía el análisis de las citoquinas presentes en el líquido crevicular
6	Modulation of the host response by probiotic <i>Lactobacillus brevis</i> CD2 in experimental gingivitis	Lee J-K et al	2015	Dentro de los parámetros evaluados no incluía el análisis de las citoquinas presentes en el líquido crevicular
7	Evaluation of the effect of probiotics in the treatment of peri-implant mucositis: a triple-blind randomized clinical trial	Peña M et al	2018	Dentro de los parámetros evaluados no incluía el análisis de las citoquinas presentes en el líquido crevicular
8	Location of inaccessible implant surface areas during debridement in simulated peri-implantitis therapy	Steiger-Ronay V et al	2017	No incluía análisis de citoquinas presentes en el líquido crevicular, adicionalmente no especificaba si los pacientes eran sistemáticamente sanos
9	Clinical and Biochemical Evaluation of <i>Lactobacillus Reuteri</i> Containing Lozenges as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis	Ince G et al	2015	Se tomó muestra de líquido crevicular gingival (GCF) para el análisis de metaloproteinasas de matriz-8 (MMP-8) e inhibidor tisular de metaloproteinasas-1 (TIMP-1)

Tabla 10. Características de los estudios

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS										
No Art	Estudio	Primer Autor	Nombre de Revista	Año	Factor de impacto	Diseño del estudio	Muestra	Características de la muestra	Definición de probióticos	Presencia de Citoquinas
1	Probiotic supplements and debulking of peri-implant mucositis: A randomized controlled trial	Hallström H	Healthcare	2015	Q2	ECA	49 pacientes	22 aceite y pasillas y 24 placebo	NP	SI
2	Effect of Oral Administration involving a Probiotic strain of lactobacillus reuteri on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis	Szkaradiewicz A	Beneficial Microbes	2014	Q2	ECA	38 pacientes	24 con tabletas probióticas y 14 placebo	NP	SI
3	Short-term effect of chewing gums containing probiotic lactobacillus reuteri on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid	Tvetman S	Healthcare	2009	Q2	ECA	42 pacientes	15 una goma de mascar activa y placebo, 14 dos gomas activas, 13 dos gomas y placebo	SI	SI
4	Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary microbiome: a randomised controlled trial	Keller M.K	Immunology and Therapeutic Experimental	2017	Q1	ECA	47 pacientes	23 tabletas con probióticos y 24 placebo	SI	SI
5	The influence of a Bifidobacterium Animalis probiotic on gingival health: a randomized controlled clinical trial	Kuru B. E.	J. Periodontol	2017	Q1	ECA	51 pacientes	26 yogurt con probiótico y 25 placebo	SI	SI

GCF: Líquido crevicular; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NP: No presenta; BOP: Índice de sangrado; TNF: Factor de necrosis tumoral; IL: Interleucina

Riesgo de sesgo en los estudios individuales

Dos revisores evaluaron de manera independiente el riesgo de sesgo en los estudios individuales, con base en 7 dominios, encontrados en la guía Cochrane. Dicha clasificación se muestra en la (Tabla 11) donde el color verde representa riesgo bajo, el color gris riesgo de sesgo poco claro y el rojo riesgo alto.

Tabla 11. Riesgo de sesgo en los estudios individuales

RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES								
No Art	Estudio	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	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 interés de la revisión	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 artículo	No se especifica en el artículo	No se especifica en el artículo	No se especifica en el artículo	Se dispone de los datos completos para todos los resultados	No se dispone de todos los resultados de interés de la revisión	Desequilibrio inicial entre los grupos
3	Short-term effect of chewing 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 interés de la revisión	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 interés de la revisión	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 interés de la revisión están descritos de forma exhaustiva	El estudio parece no estar afectado por otras fuentes de sesgo

2.7 ASPECTOS ETICOS

Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social, por el cual Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Artículo 11. Para efectos de este reglamento las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

2.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

2.8.1 Posibles Pruebas a Aplicar

Análisis de PRISMA y guía Cochrane

2.8.2 Conducción del Estudio

Lugar de Investigación: UNICOC

Manejo de sustancias o especímenes: No aplica

Archivo de Datos y Sistematización: Los datos se recolectarán en Microsoft Excel 2017.

3. RESULTADOS

El rango de publicación de los 5 estudios fue desde el 2009 al 2017; de los 14 ensayos potencialmente elegibles, 9 fueron excluidos por una o más de las siguientes razones: 1) No informaron resultados con respecto a las citoquinas proinflamatorias del fluido crevicular, 2) No especificaba si los pacientes tenían o no enfermedad periodontal presente, 3) No especificaba si los pacientes se encontraban sistémicamente sanos, 4) Evaluaban el líquido crevicular pero no con el objetivo de analizar las citoquinas proinflamatorias (Tabla 9).

De los 5 ensayos incluidos, 4 se realizaron con un grupo experimental y un grupo placebo, en otro se dividió la muestra en tres grupos, en donde uno recibió placebo más probióticos, otro solo probiótico y otro solo placebo. Todos evaluaron los efectos de los probióticos sobre las citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular. 4 de ellos fueron controlados aleatorizados, en uno (38), no se especifica cómo fue distribuida la muestra. El tamaño de las muestras oscilo entre 38 a 51 pacientes. En cuanto al cegamiento de los estudios, 3 fueron doble ciego, 1 simple ciego y en el otro no se especificó (Tabla 10 y 11).

Hallström H et al (37), evaluaron los efectos de los suplementos probióticos junto con el tratamiento convencional de la mucositis peri-implantaría, mediante bacterias probióticas (2 cepas de *L. reuteri*) aplicadas durante 3 meses en forma de aceite tópico (activa o placebo) en el surco gingival sub y supragingivalmente y pastillas (activa o placebo) dos veces al día (mañana y tarde), indicando que una de las dos se derritiera lentamente en la boca. Los productos activos contenían una mezcla de dos cepas de *Lactobacillus reuteri*. De 53 pacientes elegibles con mucositis peri-implantaria, 49 dieron su consentimiento informado, y se inscribieron en el estudio. 25 pacientes se asignaron en el grupo control, de los cuales 3 no continuaron, permaneciendo 22. Del grupo de prueba no desistió nadie del estudio quedando 24 pacientes. Los parámetros clínicos y la recolección del líquido crevicular se llevaron a cabo al inicio del estudio, en la primera y segunda semana, al mes, a los tres meses y después a los cuatro meses. Los parámetros clínicos que se tuvieron en cuenta fueron la profundidad al sondaje, índice de placa (PI),

índice de sangrado (BOP) y presencia de pus. Se recogieron muestras de líquido crevicular (CGF) al inicio del estudio y en las semanas de seguimiento en el punto con mayor profundidad de sondaje, con un cono de papel durante 20 segundos. La concentración de citoquinas se determinó a través del ensayo de citoquinas Bio-Plex. Se determinó una mejora tanto en el grupo de prueba como en el grupo placebo, en los seguimientos en comparación con el valor inicial, pero no se mostraron diferencias significativas entre los grupos a las 26 semanas. Los parámetros clínicos evaluados durante el estudio disminuyeron significativamente para el grupo control, y el grupo placebo ($p < 0.05$). En cuanto la profundidad al sondaje el cambio en el sitio más profundo del implante vario de 0.7 a 1.2mm en ambos grupos. Del mismo modo el índice de placa y el sangrado se redujeron con más del 50% en ambos grupos durante la intervención. El volumen de GCF disminuyo igualmente para ambos grupos durante la intervención y el seguimiento ($p < 0.05$) en comparación con el valor inicial, reduciendo en el grupo prueba de 0.31 pg/ml a 0.03 pg/ml y en el grupo control de 0.27 pg/ml a 0.07 pg/ml. De igual manera hubo una tendencia de niveles reducidos de citoquinas proinflamatorias, alrededor de un 40 a 50% en comparación con el valor inicial después de 4 semanas (Tabla 12). Pero no hubo diferencia significativa entre los grupos ($p > 0.05$).

Szkaradkiewicz A et al (38), evaluaron la respuesta de citoquinas proinflamatorias en pacientes con periodontitis crónica, administrando una cepa probiotica de *Lactobacillus reuteri*, 2 veces al día después del cepillado dental, 2 semanas posterior a la terapia básica inicial. Este estudio se realizó en 38 pacientes, de los cuales 24 pertenecían al grupo al grupo prueba (Grupo 1) y 14 al grupo control (Grupo 2). La muestra del CGF se tomó 2 semanas posterior a la terapia y 2 semanas después de haber administrado las tabletas, en todas las bolsas periodontales usando jeringas Hamilton® 25 µL (aguja delgada de 25mm) en intervalos de 1 a 2 minutos. La concentración de citoquinas se determinó a través de la prueba ELISA. Los parámetros clínicos también fueron tomados en los mismos tiempos en los que se tomó la muestra del CGF. Para el grupo 1, en 18 pacientes se manifestó una disminución significativa que oscilo entre 6,8% y el 25%, en los parámetros clínicos, siendo la diferencia más pronunciada en el índice de sangrado. Igualmente, se mostró una disminución en los niveles de citoquinas del doble en los

niveles de TNF- α , e IL-17, y una disminución de triple en IL-1 β . En los 6 pacientes restantes los valores de ambos, no mostraron diferencias significativas. Para el grupo 2, en 3 de los 5 parámetros se dio una variación de la media, la cual aumento y en 2 hubo disminución de la media aproximada de 0,05, pero ninguna fue estadísticamente significativa, similar a los resultados obtenidos con las citoquinas en el CGF. Entre el grupo de prueba y el grupo control se evidencio que la aplicación del tratamiento oral con tabletas que contienen cepa probiotica de *L. reuteri*, demuestran una reducción significativa de la respuesta a las citoquinas proinflamatorias y una mejora de los parámetros clínicos.

Twetman S, et al (39), investigar el efecto de un chicle que contiene bacterias probioticas en la inflamación gingival y los niveles de mediadores inflamatorios seleccionados en el fluido crevicular. Este estudio se realizó en 42 pacientes asignados aleatoriamente en 3 grupos denominados, grupo A/P con 15 pacientes que recibieron una goma de mascar activa y una goma de mascar placebo, grupo A/A con 14 pacientes que recibieron 2 gomas de mascar activas, y grupo P/P con 13 pacientes que recibieron 2 gomas de mascar con placebo. Cuatro pacientes abandonaron (Del grupo A/P 2, del grupo A/A 1 y del grupo P/P 1) y fueron excluidos durante el periodo de estudio, ya que no pudieron asistir a sus visitas de control. Las gomas de mascar contenían dos cepas de *Lactobacillus reuteri* y los pacientes las consumieron masticadas durante 10 minutos, 2 veces al día, una en la mañana y la otra en la noche, al menos una hora después de la ingesta de alimentos, en el transcurso de 2 semanas. La recolección del CGF se realizó en 2 sitios vestibulares contralaterales de incisivos superiores (42%), caninos (34%) o premolares (24%) usando tiras periopaper®, insertadas en el surco durante 20 segundos. La concentración de citoquinas se determinó a través de tecnología Luminex® y Kits de inmunoensayo multiplex®. En cuanto a los resultados de los parámetros clínicos, hubo más de sitios con BOP positivo (68%) en el grupo placebo al inicio del estudio, en comparación con los 2 grupos activos (54% y 58%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El número de sitios con BOP disminuyo durante el periodo experimental en todos los grupos, y la disminución fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en los grupos A/P y A/A, siendo esta mayor del 60%, después de 2 semanas de

masticación. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de CGF al inicio del estudio. Las cantidades registradas tendieron a disminuir con el tiempo en todos los grupos y la diferencia en comparación con el valor inicial fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$), siendo esta diferencia aproximadamente del 45% en los dos grupos con gomas de mascar activos en el seguimiento de 2 semanas. Para los mediadores inflamatorios los niveles de TNF- α e IL-8 se redujeron significativamente ($p < 0.05$), en comparación con la línea base en la línea A/A, después de 1 y 2 semanas, mientras que no se observaron alteraciones significativas en los grupos A/P y P/P. Se registró una tendencia decreciente similar para IL-1 β para el grupo A/A durante la masticación, pero la diferencia no logro alcanzar significancia estadística. Las concentraciones de IL-10 e IL-6 permanecieron principalmente sin cambios en todos los grupos durante el periodo de masticación de 2 semanas.

Keller M.K (40), et al investigaron el efecto clínicos y microbianos de las cepas *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus curvatus* en pacientes con gingivitis moderada. En total fueron 58 personas examinadas y 47 cumplieron los criterios de inclusión. Después de la inscripción, el examen inicial y el muestreo, los participantes fueron asignados aleatoriamente, 23 al grupo de control y 24 al grupo de prueba. Los participantes recibieron instrucciones de tomar 1 tableta por la mañana y otra en la noche, 30 minutos después de cepillarse los dientes. El periodo de intervención fue de 4 semanas con registros de seguimiento de 2,4 y 6 semanas. Todos los parámetros clínicos se tomaron en cada visita. El GCF se recogió en 1 sitio vestibular con gingivitis moderada en el incisivo superior, canino o premolar de cada participante, usando tiras periopaper®, insertadas en el surco durante 20 segundos. La concentración de citoquinas se determinó a través de PCR y qPCR. Los resultados para los parámetros clínicos arrojaron, en cuanto al BOP, que este mejoro en ambos grupos, pero no hubo diferencia significativa entre los grupos en ningún momento. La disminución fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$), después de 4 y 6 semanas en el grupo de prueba en comparación con el valor inicial. El índice de placa (PI) general, se vio menos afectado, aunque hubo una tendencia a la disminución de la media en el grupo prueba de probióticos en comparación con el valor

basal después de 2 y 4 semanas. Se evidencia que las citoquinas IL -1 β , IL-6, IL-8, IL-10 no presentaron ninguna alteración significativa en los dos grupos del estudio ($p>0.05$).

Kuru B.E et al. (41) evaluar el efecto de un yogurt con *Bifidobacterium Animalis* vs un yogurt placebo, en pacientes con gingivitis. La muestra fue de 51 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 26 en el grupo prueba y 25 en el grupo control. Este estudio comprendió en primer lugar un periodo de 28 días de consumo de yogurt probiótico o placebo, seguido de un periodo de acumulación de placa de 5 días, el abstenerse de cualquier medida de higiene oral. Se recomendó utilizar los productos en la mañana, entre el desayuno y la hora del almuerzo, no comer, ni cepillarse los dientes durante al menos una hora después del consumo del yogurt. Las mediciones de los parámetros clínicos y del GCF se tomaron al inicio y al final del periodo sin cepillado. La recolección del GCF se realizó a partir de 8 dientes, empleando tiras de papel absorbente, insertadas en el surco durante 30 segundos. La concentración de citoquinas se determinó a través del método ELISA. Con respecto al índice de placa y al índice gingival, tanto en el grupo probiotico como en el grupo control, no se pudieron observar diferencias intragrupal entre el Día 0 y el Día 28, sin embargo 5 días de no cepillarse condujeron a una placa e índice gingival, significativamente más altos ($p<0.001$), pero aun así obteniendo puntuaciones más bajas para el grupo de probióticos con respecto al control ($p<0.001$). En cuanto al BOP, al observar la comparación intragrupal entre el inicio del periodo sin cepillado Día 28 y el final Día 33, el aumento en los sitios de sangrado fue significativamente menor en el grupo de probiótico que en el grupo control (10.45% vs 21.23%). Para la profundidad al sondaje la única diferencia intragrupo estadísticamente significativa, se dio en el grupo control, donde la profundidad era mayor en Día 33 que en D0 ($p=0.005$), las demás comparaciones intergrupales no fueron estadísticamente significativas. Igualmente se observó menos aumento en el volumen de GCF y menor cantidad /concentración de IL 1 β , siendo mejores los resultados para el grupo tratado con probióticos.

*Para conocer los parámetros clínicos y las citoquinas involucradas en cada estudio, remitirse (Tabla 12)

Protocolo de recolección del GCF en los estudios.

1. Retiró de placa supragingival del sitio de recolección con algodón estéril.
2. Aislamiento de la saliva
3. Toma de la muestra con el instrumento y el tiempo requerido de cada estudio (Tabla 12)
4. Almacenamiento en tubos y se congelo a temperaturas que variaron según el estudio entre -70° y -80°.

*Si la muestra se contaminaba con saliva o sangre, seria descartada.

Tabla 12. Resumen de los resultados

No Art	Título del Artículo	Primer Autor	Cepa utilizada	Periodo de intervención	Seguimiento	Parámetros clínicos evaluados	Método de recolección del líquido crevicular (GCF)	Análisis microbiológico	Citoquinas encontradas en el GCF	Resultados
1	Probiotic supplements and debidement of peri-implant mucositis: A randomized controlled trial	Halström H	Dos cepas de <i>Lactobacillus reuteri</i>	3 meses	1,2,4,12 y 26 semanas	Profundidad al sondaje Índice de placa (PI) Índice de sangrado (BOP)	En el punto con mayor profundidad de sondaje, con un cono de papel durante 20 segundos	Ensayo de citocinas Bio-Plex	IL-1 β , IL-1RA, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A, CCL5, RANTES, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF	No se evidenció diferencia significativa entre los grupos, no se revelaron alteraciones importantes en la microflora subgingival y los niveles de mediadores inflamatorios en el GCF
2	Effect of Oral Administration involving a Probiotic strain of <i>Lactobacillus reuteri</i> on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis	Szkaradkiewicz A	Una cepa de <i>Lactobacillus reuteri</i>	2 semanas	2,4 semanas	Índice de sangrado del surco (SBI) Profundidad al sondaje Nivel de inserción clínica (CAL) Índice gingival (GI) Índice de placa (PLI)	En todas las bolsas periodontales usando jeringas Hamilton 25 μ L (aguja delgada de 25mm) en intervalos de 1 a 2min	Método ELISA	TNF- α IL-1 β IL-17	Se evidenció que los pacientes tratados con tabletas que contienen la cepa de <i>L. reuteri</i> , manifestan una disminución del doble en TNF- α e IL-17 y una disminución del triple en la IL-1 β
3	Short-term effect of chewing gums containing probiotic <i>Lactobacillus reuteri</i> on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid	Twetman S	Dos cepas de <i>Lactobacillus reuteri</i>	2 semanas	1,2,4 semanas	Índice de sangrado (BOP)	En 2 sitios vestibulares contralaterales usando tiras periotaper, insertadas en el surco durante 20 segundos	Tecnología LumineX y Kits de inmunoensayo multiplex	TNF- α IL-1 β IL-6 IL-8 IL-10	EIBOP mejoró y el volumen de GCF disminuyó en todos los grupos durante el periodo de masticación, pero los resultados fueron estadísticamente significativos solo para los grupos AP y A/A
4	Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary microbiome: a randomised controlled trial	Keller M.K	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus curvatus</i>	4 semanas	2,4,6 semanas	Índice de sangrado (BOP) Índice de placa (PI)	En 1 sitio vestibular con gingivitis moderada usando tiras periotaper, insertadas en el surco durante 20 segundos	PCR qPCR	TNF- α IL-1 β IL-6 IL-8 IL-10	EIBOP mejoró en ambos grupos, sin diferencia significativa. EPI se vio menos afectado, aunque hubo una tendencia a la disminución en el grupo prueba. Se evidenció que las citoquinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 no presentan ninguna alteración significativa en los dos grupos del estudio.
5	The influence of a <i>Bifidobacterium animalis</i> probiotic on gingival health: a randomized controlled clinical trial	Kuru B. E.	<i>Bifidobacterium animalis</i>	4 semanas	28 días 33 días	Índice de placa (PI) Índice gingival (GI) Profundidad al sondaje (PD)	Se realizaron a partir de 8 dientes, empleando tiras periotaper, insertadas en el surco durante 30 segundos	Método ELISA	IL 1 β	Se evidenció un resultado significativo a favor para todos los parámetros en el grupo de probióticos con puntuaciones más bajas de placa y gingivitis, menos sangrado al sondaje, menos aumento en el volumen de GCF y menor cantidad (concentración de IL 1 β)

4. DISCUSION

En esta revisión se seleccionó 14 estudios, de estos, 9 reportan las variaciones en los parámetros clínicos, otros pocos analizan los cambios que puedan generar en la inmunología periodontal. Sobre el fluido crevicular se encontró investigaciones que informaron sobre las diferencias en el volumen, únicamente los estudios incluidos en la revisión reportaron datos sobre la composición de este, lo que indica una necesidad de realizar más investigaciones sobre este parámetro, es importante analizar esto, porque a pesar que las bacterias son el agente etiológico de la enfermedad periodontal (42), la patogenia y el curso natural de esta depende mucho de la respuesta inmunológica del huésped, y en la respuesta inmunológica están involucradas las citoquinas proinflamatorias (43), el análisis del aumento o disminución de estas en fluido crevicular con el uso de bacterias beneficiosas indica que utilizarlas puede ser una gran ayuda terapéutica en el tratamiento periodontal.

El tamaño de la muestra de los estudios incluidos no fue suficiente, según la Red Escocesa de Pautas Intercolegiales SIGN 50 (36), esto representa una carencia en la revisión, lo que puede influir en demostrar cualquier diferencia significativa en las medidas de resultados entre los grupos. De los 5 estudios sometidos a la revisión, en 3 de ellos se observó mejoría estadísticamente significativa ($p < 0.05$) a favor de los grupos que fueron tratados con la cepa de probióticos. en estos se utilizaron tres tipos diferentes de administración (tabletas, goma de mascar y yogurt), en dos estudios con tabletas no hubo diferencias en los niveles de interleuquinas, algo llamativo, porque se tendría que justificar porque de tres estudios con el mismo vehículo, en uno sí resultó efectiva la reducción de citoquinas proinflamatorias, esto genera una duda sobre la influencia que puede tener la forma de administración en la efectividad del tratamiento con probióticos, además de la cepa de probiótico seleccionada, también indica la necesidad de realizar más estudios con otro tipo de vehículos para las cepas de bacterias beneficiosas.

Un número creciente de estudios respalda la terapia con probióticos para prevenir o tratar la gingivitis y la periodontitis. Krasse et al.(6) informaron que el consumo de gomas de mascar que contiene *L. reuteri* podría disminuir el sangrado de las encías y reducir la

gingivitis. Similiar al estudio de Twetman S et al (39), incluido en esta revisión donde se administraron dos cepas de *L. reuteri*, también con el consumo de gomas de mascar, mostrando resultados significativos en el BOP y en la disminución del GCF para los grupos en los que usaron probióticos.

Del mismo modo, se presentaron resultados similares en el estudio de Kuru B. E. et al (41), que utilizó *Bifidobacterium animalis*, evidenciando un resultado significativo a favor para todos los parámetros en el grupo de probióticos con puntuaciones más bajas de placa y gingivitis, menos sangrado al sondaje, menor aumento en el volumen de GCF y menor cantidad /concentración de IL 1 β este reporte resulta importante, la literatura aborda ampliamente como esta citoquina interviene en la destrucción ósea periodontal a través de la activación del sistema RANK-RANKL, además de la potenciación de la inflamación por la interacción con linfocitos B y otras de la inmunidad innata, el hecho que una bacteria disminuya los niveles de esta puede ser útil por lo menos para aminorar los efectos destructivos de la enfermedad y retardar su curso natural hacia la destrucción total de los tejidos periodontales.

En contraste con estos estudios, *L. reuteri* fue evaluado por Iniesta et al (43), en un caso de gingivitis, donde encontraron una reducción en el recuento de *P. gingivalis* en la microbiota subgingival, pero ningún impacto en los parámetros de gingivitis. Al igual que el estudio de Keller M.K (40) que utilizó *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus curvatus* donde el BOP, mejoro en ambos grupos, pero sin diferencia significativa y las citoquinas IL -1 β , IL-6, IL-8, IL-10 no presentan ninguna alteración en los dos grupos del estudio.

Para la periodontitis, *L. reuteri* podría disminuir el índice gingival, el índice de placa, la profundidad de sondaje y el nivel de inserción clínica y reducir los niveles de patógenos periodontales (*A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* y *P. gingivalis*). Shimauchi H et al (33), no encontró diferencias significativas en los parámetros periodontales al final del estudio (2 meses) utilizando *L. salivarius*, mientras que en el estudio de Toivainen A et al (44), otro que usó una combinación de *L. rhamnosus* y *B. subtilis* el cual mostró mejoras significativas a 1 mes. Teughels W et al y Lee JK utilizaron *L. brevis* en el tratamiento de la enfermedad periodontal, mientras que uno de los estudios mostró parámetros

periodontales mejorados en el grupo de prueba a los 2 meses (45), el otro no encontró diferencias entre la prueba y los grupos de placebo a las 2 semanas (46). Szkaradkiewicz A. et al (38), en su estudio realizado en pacientes con periodontitis crónica, evidenció que los pacientes tratados con tabletas que contienen la cepa de *L.reuteri*, manifiestan una disminución del doble en TNF- α e IL-17 y una disminución del triple en la IL-1 β .

Los resultados obtenidos en el ensayo clínico aleatorizado de Peña M et al (47), sugieren que la terapia probiótica con *L. reuteri* puede no proporcionar ningún beneficio clínico y microbiológico adicional a los 3 meses después del tratamiento de la mucositis periimplantaria. Esta falta de efecto coadyuvante de los probióticos podría explicarse por la dificultad del desbridamiento mecánico para alterar la biopelícula en las superficies de apoyo del implante (48) porque se ha informado un efecto limitado de los probióticos en las biopelículas intactas (49). Estas observaciones están de acuerdo con las presentadas en el estudio clínico de Hallström H (37), estudiado en la revisión, en el que una población de mucositis periimplantaria después del desbridamiento mecánico y las instrucciones de higiene oral recibieron una aplicación tópica de aceite y una ingesta diaria de una tableta que contenía probióticos (dos cepas de *L. reuteri*) o placebo dos veces al día durante 3 meses. A pesar de la mejora lograda en los parámetros clínicos y los niveles de GFC de mediadores inflamatorios, que se mantuvieron a los 3 meses después de la administración del tratamiento, no se informaron diferencias significativas entre los grupos. Además, no se encontraron alteraciones importantes de la microflora subgingival con el tiempo.

Como se puede ver, los resultados de los estudios publicados son significativamente heterogéneos, por lo que es difícil sacar conclusiones. Una de las observaciones realizadas durante el curso de esta revisión fue que, si bien algunos estudios realizaron un raspaje y pulido coronal al comienzo del estudio (día 0), otros no. Una observación similar se realizó en una revisión anterior que llevó a los autores a citar que el tratamiento previo tiende a reducir los niveles de microbiota autóctona oral y, por lo tanto, crea más sitios para la colonización por bacterias probióticas (48) . Es lógico suponer que esto también puede haber sido una de las razones de la variabilidad en los resultados.

La heterogeneidad puede haber sido la razón de los resultados mixtos. Esta se debió a una serie de factores, entre ellos la variabilidad en los tiempos del tratamiento entre los estudios (2 semanas a 3 meses), inconsistencias en la dosis y la cantidad de veces que se administró el probiótico por día, utilización de diferentes cepas de bacterias y lo anteriormente nombrado en cuanto al raspaje y alisado radicular previo.

Con la evidencia disponible, todavía es difícil concluir si los probióticos como coadyuvantes, ofrecen algún beneficio clínico en el tratamiento de la enfermedad periodontal (gingivitis y periodontitis) y periimplantar. Por lo cual es importante la realización de más ensayos clínicos aleatorizados con muestras y seguimientos mayores para poder determinar la eficacia de los probióticos sobre las citoquinas proinflamatorias presentes en el fluido crevicular, con el fin de establecer si podría ser útil e implementada en los protocolos de la terapia básica periodontal.

5. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES

- Estas conclusiones se basan en pocos ensayos con tamaños de muestra de 51 pacientes, 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 (Szkaradkiewicz, Twetman, Kuru). En los otros 2 no hubo diferencia significativa de los resultados, entre el grupo prueba y el grupo control (Hallström, Keller).
- 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 fluido 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.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. Bull World Health Organ. 2005;83(9):661–9.
2. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Noronha S, Mota P, Bascones-Ilundain C, Campo-Trapero J. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14(12).
3. Blandino G, Milazzo I, Fazio D, Puglisi S, Pisano M, Speciale A, et al. Antimicrobial susceptibility and β -lactamase production of anaerobic and aerobic bacteria isolated from pus specimens from orofacial infections. J Chemother. 2007;19(5):495–9.
4. MINSALUD. ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual. 2012;1–381. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>
5. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán 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(SUPPL. 3):136–59.
6. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. Biomed Pharmacother [Internet]. 2018;99(September 2017):883–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.146>
7. Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE, Aas JA. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. J Clin Microbiol. 2005;43(11):5721–32.
8. Listgarten MA. Structure of the Microbial Flora Associated with Periodontal Health and Disease in Man: A Light and Electron Microscopic Study. J Periodontol. 1976;47(1):1–18.

9. Sakamoto M, Huang Y, Ohnishi M, Umeda M, Ishikawa I, Benno Y. Changes in oral microbial profiles after periodontal treatment as determined by molecular analysis of 16S rRNA genes. *J Med Microbiol.* 2004;53(6):563–71.
10. Rodrigues RMJ, Gonçalves C, Souto R, Feres-Filho EJ, Uzeda M, Colombo AP V. Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. *J Clin Periodontol.* 2004;31(6):420–7.
11. Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E. Antibiotic use in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12(3):186–92.
12. R Fuller. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66:365–78.
13. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, Amiot J, Boutin Y, Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol.* 2008;10(1):37–54.
14. Journal I, Biochemistry C. GINGIVAL CREVICULAR FLUID A MARKER OF THE PERIODONTAL DISEASE ACTIVITY Collagen in Gingival Crevicular Fluid : Collagens Aspartate Aminotransferase : Proteoglycans in GCF : Increased levels of. *Periodontics.* 2003;18(1):5–7.
15. Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol.* 2011;38(SUPPL. 11):159–77.
16. Reddy RS, Swapna LA, Ramesh T, Singh TR, Vijayalaxmi N, Lavanya R. Bacteria in Oral Health – Probiotics and Prebiotics A Review Probiotics Prebiotics CH SH (methyl mercaptan). *Int J Biol Med Res Int J Biol Med Res.* 2011;2(4):1226–33.
17. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018;89(1):S46–73.
18. Apoorva S, Suchetha A, Mundinamane D, Bhopale D, Bharwani A, Prasad R. An Insight into the Role of Beneficial Bacteria in Periodontal Pocket Recolonization: A Literature Review. *J Oral Heal Community Dent.* 2014;8(1):47–50.

19. Matesanz-Pérez P, Matos-Cruz R, Bascones-Martínez A. Enfermedades gingivales: una revisión de la literatura. *Av en Periodoncia e Implantol Oral*. 2008;20(1):11–26.
20. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89(January):S159–72.
21. Akcalı A, Lang NP. Dental calculus: the calcified biofilm and its role in disease development. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):109–15.
22. Garg A, Gopalkrishna P, Bhat K, Kotian M SA. Comparative Study of Conventional and modified Instrument Desing in Periodontal Theraphy. *Neurosurgery*. 2008;62(2):294–310.
23. Etienne D. Locally delivered antimicrobials for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Dis*. 2003;9(SUPPL. 1):45–50.
24. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8(1):115–81.
25. C W. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol 2000*. 1996;10(1):79–88.
26. Köll P, Mändar R, Marcotte H, Leibur E, Mikelsaar M, Hammarström L. Characterization of oral lactobacilli as potential probiotics for oral health. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23(2):139–47.
27. Hillman JD, Socransky SS, Shivers M. The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Arch Oral Biol*. 1985;30(11–12):791–5.
28. Morales A, Bown J, Bedoya J GJ. Probiotics and Periodontal Diseases. *Immunol Microbiol* » “Probiotics” [Internet]. 2012;522. Available from: <http://www.intechopen.com/books/probiotics/probiotics-in-dairy-fermented-products>

29. Teughels W, Newman MG, Coucke W, Haffajee AD, Van Der Mei HC, Kinder Haake S, et al. Guiding periodontal pocket recolonization: A proof of concept. *J Dent Res*. 2007;86(11):1078–82.
30. Nyvad B KM. Comparison of the Initial Streptococcal Microflora on Dental Enamel in Caries-Active and in Caries-Inactive Individuals. 1385; Available from: http://www.ghbook.ir/index.php?name=فرهنگ و رسانه های نوین&option=com_dbook&task=readonline&book_id=13650&page=73&chkhask=ED9C9491B4&Itemid=218&lang=fa&tmpl=component
31. Zhu Y, Xiao L, Shen D, Hao Y. Competition between yogurt probiotics and periodontal pathogens in vitro. *Acta Odontol Scand*. 2010;68(5):261–8.
32. Shimazaki Y, Shirota T, Uchida K, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, et al. Intake of Dairy Products and Periodontal Disease: The Hisayama Study. *J Periodontol*. 2008;79(1):131–7.
33. Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Ito Y, Yamaki K, et al. Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2008;35(10):897–905.
34. Albuquerque-Souza E, Balzarini D, Ando-Suguimoto ES, Ishikawa KH, Simionato MRL, Holzhausen M, et al. Probiotics alter the immune response of gingival epithelial cells challenged by *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res*. 2019;54(2):115–27.
35. DECLARACION PRISMA.
36. Scottish Intercollegiate guidelines. Sign 50. Diversity. 2011;(November).
37. Hallström H, Lindgren S, Widén C, Renvert S, Twetman S. Probiotic supplements and debridement of peri-implant mucositis: A randomized controlled trial. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(1):60–6.

38. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiński TM. Effect of Oral Administration Involving a Probiotic Strain of *Lactobacillus reuteri* on Pro-Inflammatory Cytokine Response in Patients with Chronic Periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(6):495–500.
39. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksén-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand*. 2009;67(1):19–24.
40. Keller MK, Brandsborg E, Holmstrøm K, Twetman S. Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary microbiome: A randomised controlled trial. *Benef Microbes*. 2018;9(3):487–94.
41. Kuru BE, Laleman I, Yalnızoğlu T, Kuru L, Teughels W. The Influence of a *Bifidobacterium animalis* Probiotic on Gingival Health: A Randomized Controlled Clinical Trial . *J Periodontol*. 2017;88(11):1115–23.
42. Flichy-Fernández AJ, Ata-Ali J, Alegre-Domingo T, Candel-Martí E, Ata-Ali F, Palacio JR, et al. The effect of orally administered probiotic *Lactobacillus reuteri*-containing tablets in peri-implant mucositis: A double-blind randomized controlled trial. *J Periodontal Res*. 2015;50(6):775–85.
43. Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marín MJ, et al. 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;39(8):736–44.
44. Toiviainen A, Jalasvuori H, Lahti E, Gursø U, Salminen S, Fontana M, et al. 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 Investig*. 2014;19(1):77–83.

45. 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(11):1025–35.
46. Lee JK, Kim SJ, Ko SH, Ouwehand AC, Ma DS. Modulation of the host response by probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 in experimental gingivitis. *Oral Dis*. 2015;21(6):705–12.
47. Peña M, Barallat L, Vilarrasa J, Vicario M, Violant D, Nart J. Evaluation of the effect of probiotics in the treatment of peri-implant mucositis: a triple-blind randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2019;23(4):1673–83.
48. Steiger-Ronay V, Merlini A, Wiedemeier D, Schmidlin P, Attin T SP. Location of unaccessible implant surface areas during debridement in simulated peri-implantitis therapy. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):1–7.
49. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (prodentis) in the management of periodontal disease: A preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol*. 2010;2(2010):1–10.