

**EFFECTO DE LOS PROBIÓTICOS COMO COADYUVANTE EN LA EN LA
TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRÚRGICA EN ADULTOS. REVISIÓN
EXPLORATORIA**

AUTORES

**CRISTINA LUZ DURAN CASTRO
DANIEL FELIPE VELEZ ARIAS
VALENTINA GÓMEZ YEPES**

**COLEGIO ODONTOLÓGICO
INSTITUCION UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA – UNICOC
PROGRAMA DE PERIODONCIA
SANTIAGO DE CALI
MAYO DE 2023**

EFFECTO DE LOS PROBIÓTICOS COMO COADYUVANTE EN LA TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRÚRGICA EN ADULTOS. REVISIÓN EXPLORATORIA

AUTORES

**CRISTINA LUZ DURAN CASTRO
DANIEL FELIPE VELEZ ARIAS
VALENTINA GÓMEZ YEPES**

DIRECTORA

**PAULA ANDREA COLMENARES MOLINA
ESPECIALISTA EN PERIODONCIA, COORDINADORA DEL POSGRADO DE
PERIODONCIA DE LA INSTITUCION UNIVERSITARIA COLEGIOS DE
COLOMBIA.**

ASESORA CIENTÍFICA

**ADRIANA JARAMILLO ECHEVERRY
ODONTOLOGA, MAGISTER EN MICROBIOLOGIA, MAGISTER EN
EPIDEMIOLOGIA.**

ASESORA METODOLÓGICA

**ALEJANDRA MARLETH ORDOÑEZ MOLINA
ODONTOLOGA, MAGISTER EN EPIDEMIOLOGIA**

**COLEGIO ODONTOLÓGICO
INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA - UNICOC
PROGRAMA DE PERIODONCIA
SANTIAGO DE CALI
MAYO DE 2023**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una infección crónica bacteriana a la que buena parte de los profesionales de la odontología avocan la mayoría de sus esfuerzos. Si bien se cuenta con un tratamiento de oro como lo es el raspado y alisado radicular (RAR) a campo cerrado, ahora se sabe que para lograr una mejoría significativa de las características clínicas debe ser complementada con coadyuvantes entre los que se incluyen los antibióticos y el uso de probióticos ⁽¹⁻³⁾.

Los probióticos, inicialmente definidos en 1965 como “factores promotores del crecimiento producidos por microorganismos”, y hoy conocidos como “microorganismos vivos que pueden tener un efecto beneficioso sobre el huésped cuando se toma en dosis suficientes” según lo establecido en 2002 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) ⁽⁴⁻⁷⁾, han sido utilizados por siglos ⁽⁴⁾ y en cantidades adecuadas han logrado beneficios para la salud del huésped ⁽⁸⁻¹²⁾.

Los efectos antibacterianos, la estabilización de la flora y la modulación del sistema inmunitario del huésped proporcionan estos beneficios; lo importante es que actualmente se cuenta con una variedad de bacterias como los lactobacilos, los estreptococos o las bifidobacterias ^(13,14) que conjugan mecanismos como la exclusión y competencia por nutrientes, la producción de sustancias antimicrobianas, la inmunomodulación local y sistémica, entre otros, para lograr los objetivos propuestos ⁽⁷⁾.

En la actualidad la literatura relacionada con los probióticos es amplia; sin embargo, resulta importante consolidar la información disponible y centrarse en tema específicos, como los mecanismos de acción de estos microorganismos vivos, sus efectos clínicos y microbiológicos; entendiendo que se presentan variaciones importantes según la especie específica o la combinación de especies utilizadas, e incluso del estadio de la enfermedad periodontal ⁽¹⁵⁾.

Es por este motivo que fue desarrollado este documento en el cual se partió por realizar una búsqueda electrónica amplia en las bases de datos biomédicas PUBMED y SCIELO que contienen revistas científicas de gran interés, y la cual fue complementada con una búsqueda manual de estudios potencialmente faltantes y referencias de artículos citados por otros autores. Para identificar los documentos objeto de la revisión se utilizaron combinaciones de vocabulario controlado y términos libres como probióticos, prebióticos, enfermedad periodontal, uso terapéutico, en idiomas inglés y español, y con restricción por año. Para el proceso de selección de los artículos se cumplieron varias etapas tales como la revisión de los títulos, los resúmenes de cada uno de los estudios, los textos completos, la aplicación de los criterios de selección.

Así las cosas, al final se contó con un total de 15 artículos seleccionados por conveniencia, con los que se pretendió dar respuesta al objetivo general que buscaba determinar los efectos que generan los probióticos como coadyuvante en la enfermedad periodontal en adultos mediante una revisión exploratoria de la literatura

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen enfermedades que hoy son reconocidas a nivel mundial, no sólo por su alta prevalencia alrededor del mundo, sino porque también han sido muchos los esfuerzos que se han dedicado para su prevención y tratamiento; las enfermedades periodontales hacen parte de este grupo y tal comportamiento lleva a considerarla un problema de salud pública ⁽⁶⁾.

La enfermedad periodontal (EP) es una infección crónica bacteriana de origen infeccioso multifactorial, caracterizada por una inflamación progresiva y persistente, la ruptura del tejido conectivo y, la destrucción de las estructuras del soporte dental ^(1,16-20), que culmina con la formación de bolsas, recesión gingival, la pérdida ósea y de inserción ^(9,21,22). Se clasifica en dos tipos: gingivitis y periodontitis ^(2,14,23-25).

Es una alteración del equilibrio bucal con un aumento de microorganismos patógenos específicos (particularmente ciertas bacterias anaerobias Gram-negativas) con respecto a los microorganismos beneficiosos ^(1,26) y cuya etiología está asociada a la placa bacteriana, y el tener un huésped susceptible, la presencia de especies patógenas y la reducción o ausencia de bacterias beneficiosas ^(9,27,28).

Se ha encontrado que la EP es la sexta enfermedad crónica más común en el mundo ⁽²⁹⁾ llegando a afectar hasta el 90% de la población ⁽³⁰⁾. Los estudios a gran escala, han podido establecer una prevalencia muy alta de gingivitis que van del 50 al 100%, mientras que para la periodontitis se ha estimado una prevalencia entre el 20 y el 50%; con cifras mayores al 40% a nivel de Latinoamérica pero que pueden llegar hasta un 90% ^(1,26,29,31). Afecta aproximadamente a la mitad de los adultos mayores de 30 años en su forma más leve y a más del 60% de las personas mayores de 65 años ⁽²⁾.

Cuando la EP no se trata, puede tener consecuencias locales y/o sistémicas, que aquejan profundamente la calidad de vida ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, se cuenta con un tratamiento estándar de oro fundamentado en el detartraje manual o ultrasónica y, el raspado y alisado radicular (RAR) a campo cerrado, cuando existen zonas con sondaje periodontal <5mm. El problema es que esta terapia, aunque inicialmente ayuda con la disminución del recuento bacteriano, no siempre es efectiva como

tratamiento único en la mejoría de las características clínicas y, en la recolonización que puede producirse en unos pocos meses, por lo cual se recomienda complementarla con coadyuvantes como los antibióticos la quimioterapia, la terapia fotodinámica, o con bacterioterapia ^(1,2,3,19,32,33). No obstante, también hay que considerar que el uso indiscriminado de los antibióticos puede incrementar la aparición y diseminación de resistencia bacteriana ⁽²⁶⁾.

A través de diversos estudios, se ha encontrado que la administración de bacterias beneficiosas en forma de probióticos como coadyuvantes puede ser una alternativa valiosa y prometedora en el tratamiento de la EP ^(8,16,33,34), aunque su papel en la periodoncia todavía es incipiente, llevando a que sea esencial una comprensión más amplia de éstos para poder luego evaluar sus consecuencias a largo plazo respecto a enfermedades bucales como las de tipo periodontal⁽⁸⁾. Es por este motivo que se desarrolló este documento donde se plantea la siguiente pregunta.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Al realizar una revisión exploratoria de la literatura es posible determinar cuáles son los efectos de los probióticos en la enfermedad periodontal en adultos?

3. JUSTIFICACIÓN

Para la prevención y tratamiento de la EP los esfuerzos se han centrado en la reducción de patógenos endógenos, suprimir la sobreinfección con patógenos exógenos y fortalecer la barrera epitelial⁽³⁵⁾.

Las colonias de bacterias que colonizan la bolsa periodontal pueden ser alteradas con terapia de reemplazo (terapia probiótica)⁽²³⁾ la cual ha resultado interesante y ampliamente aplicada durante la última década, gracias a las notorias mejoras en la salud periodontal ^(4,34-37).

Hoy se busca reducir la prescripción de antibióticos y cambiar de la terapia a la prevención ^(18,33). Si bien la investigación científica en la actualidad presenta un abanico de cepas de bacterias probióticas en el tratamiento periodontal, que pueden inhibir el crecimiento y los efectos de periodontopatógenos ^(1,25,38), es necesario conocer mejor los mecanismos de acciones de los probióticos^(15,34,39) y, aunque los efectos de los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento periodontal han sido investigados *in vitro* e *in vivo*⁽⁴⁰⁾, la terapia usando probióticos es un campo bastante nuevo y en desarrollo⁽⁴¹⁻⁴²⁾.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los efectos que generan los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento en la enfermedad periodontal en adultos mediante una revisión exploratoria de la literatura.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar el tiempo de efectividad de los probióticos como coadyuvante de la terapia periodontal mecánica.
- Identificar los efectos clínicos que generan los probióticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal enfocados en la periodontitis.
- Identificar la dosis generalizada de administración de los probióticos como coadyuvantes al raspado y alisado radicular.

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Revisión exploratoria de la literatura.

5.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

Fuentes Primarias: estudios publicados en revistas indexadas. Para este fin se contó con bases de datos que apoyan el proceso de búsqueda:

1. Scielo: <http://www.scielo.org/php/index.php>
2. Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

5.2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.2.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos científicos publicados en revistas indexadas.
- Que se encuentran en las bases de datos Pubmed y Scielo.
- Publicados en los últimos 10 años (periodo 2012-2022) y hasta 2023.
- En idioma español e inglés.

- Relacionados con el uso de probióticos y prebióticos, manejo de la enfermedad periodontal en adultos (mayores de 18 años).
- Que sean estudios observacionales descriptivos, ensayos clínicos, casos y controles, estudios de cohorte.

5.2.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Investigaciones realizadas en animales.
- Revisiones de literatura, reporte de casos, editoriales.

5.3 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la información estuvo basada en la consulta amplia y suficiente en las bases de datos electrónicas, las cuales a través de diferentes términos MESH proporcionaron una variedad de artículos científicos, sirviendo para revisar y eliminar aquellos que no cumplieran con los objetivos propuestos. Este proceso tuvo diferentes etapas, la primera de ellas fue la eliminación por títulos y documentos repetidos; en la segunda etapa, se realizó la lectura del abstract para decidir, si eran definitivamente aprobados o si requerían de mayor información para su inclusión; en una tercera etapa, se hizo lectura de texto completo de todos los documentos para continuar con la eliminación y conservación de aquellos que brindaran la información suficiente para alcanzar las metas planteadas en el estudio, y considerando los criterios de selección.

5.3.1 Tabla 1. TÉRMINOS (MESH)

PALABRA CLAVE	TÉRMINO NORMALIZADO (MESH)	TÉRMINO RELACIONADO
((“Adult”	“adult”	“Middle Aged” “Young Adult ”)
(“Probiotics”	“Probiotics”	“Analysis” “Therapeutic use”)
(“clinical attachment”	“tooth mobility”	“Periodontal diseases” “Therapy”
(“Depth probing”	“Periodontal Index”	“instrumentation”))

((“Adult” OR “Middle Aged” OR “Young Adult”) AND (“Probiotics” OR “Analysis” OR “Therapeutic use”) AND (“clinical attachment level” OR “tooth mobility” OR “Periodontal diseases” OR “Therapy”) AND (“Depth probing” OR “Periodontal Index” OR “instrumentation”))

((“Adult” OR “Middle Aged” OR “Young Adult”) AND (“Probiotics” OR “Analysis” OR “Therapeutic use”) AND (“clinical attachment level” OR “tooth mobility” OR “Periodontal diseases” OR “Therapy”) AND (“Depth probing” OR “Periodontal Index” OR “instrumentation”) NOT (animals OR “systematic review”))

5.3.2 TÉRMINOS DECS

(probióticos OR prebióticos [DeCS Terms]) AND (enfermedad periodontal [DeCS Terms]) AND (uso terapéutico) AND (terapia)

5.3.3 CONJUNTO DE TÉRMINOS Y OPERADORES BOOLEANOS DE LA BÚSQUEDA

Esta búsqueda bibliográfica se realizó considerando varias ecuaciones,

1. (probióticos OR prebióticos [DeCS Terms]) AND (enfermedad periodontal [DeCS Terms]) AND (uso terapéutico) AND (terapia)
2. (probiotics OR prebiotics [MeSH Terms]) AND (periodontal disease [MeSH Terms]) AND (therapeutic use) AND (therapy)
3. Búsqueda libre según referencias citadas por otros autores

Tabla 2. Resultado de la búsqueda

Base de Datos	Términos de Búsqueda	N° de Artículos encontrados		N° de artículos escogidos	
		Español	Ingles	Español	Ingles
SCIELO	(probióticos OR prebióticos [DeCS Terms]) AND (enfermedad periodontal [DeCS Terms]) AND (uso terapéutico)	63	14	3	0
PUBMED	(probiotics OR prebiotics [MeSH Terms]) AND (periodontal disease [MeSH Terms]) AND (therapeutic use)	0	63	0	0
SCIELO	(probióticos OR prebióticos) AND (enfermedad periodontal) AND (terapia)	16	2	0	2

PUBMED	(probiotics OR prebiotics) AND (periodontal disease) AND (therapy)	0	84	0	10
Búsqueda libre	Según referencias de otros autores	9	26	0	0

Tabla 3. Resultado de la búsqueda

Base de Datos	Términos de Búsqueda	N° de Artículos encontrados		N° de artículos escogidos	
		Español	Ingles	Español	Ingles
SCIELO	(probióticos OR prebióticos [DeCS Terms]) AND (enfermedad periodontal [DeCS Terms]) AND (uso terapéutico) AND (terapia)	79	16	3	2
PUBMED	(probiotics OR prebiotics [MeSH Terms]) AND (periodontal disease [MeSH Terms]) AND (therapeutic use) AND (therapy)	0	147	0	10
Búsqueda libre	Según referencias de otros autores	9	26	0	0

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS

De los 151 estudios identificados, 19 cumplieron con los criterios de inclusión. El diagrama de flujo de los estudios se muestra en la figura 1.

En cuanto a las características de los estudios incluidos en la revisión, 16 son ensayos clínicos aleatorizados (88,9%), 1 estudio de casos y controles (5,5%) y un reporte de caso (5,5%).

Con respecto al año de publicación, se encontraron dos artículos publicados en el año 2013, un artículo del 2014, tres en el año 2015 y 2021, un solo artículo en el 2016, dos en el 2017, 2019, 2020 y 2022, no se obtuvo información del año 2018 pertinente para esta revisión.

Los tamaños de muestra oscilan entre 1 y 49 sujetos; en algunos de los ensayos clínicos, todos los pacientes que ingresaron al estudio, también lo completaron,

asimismo, hubo pacientes que abandonaron el seguimiento en algunos ensayos clínicos. La distribución por sexo fue reportada por la mayoría de los estudios, con un promedio de mujeres de 17,2 y de hombres de 15,7. Los rangos de edades de los pacientes que participaron en los estudios, oscilaron entre 42,67 y 56, 93. En algunos estudios existían pacientes fumadores y otros con deficiencia de buena higiene oral, lo que afecta al periodonto.

Para diagnosticar periodontitis en los pacientes incluidos en los estudios, en la mayoría se utilizó la Clasificación realizada en el consenso del World Workshop del 2017.

Los resultados clínicos evaluados en la mayoría de los estudios fueron: profundidad de la bolsa al sondaje, nivel de inserción clínica, sangrado al sondaje, registro de control de placa, estos valores clínicos eran evaluados por un especialista capacitado que no conocía nada referente sobre el estudio y se evaluaban las medidas clínicas en una primera cita, luego al mes, a los tres meses y en algunos estudios lo hacían a los nueve y doce meses también, las medidas clínicas fueron tomadas con sondas carolina del norte estandarizadas y utilizando índices de placa y de sangrado estandarizados internacionalmente.

Referente a los resultados microbiológicos, fueron recolectados por muestras de biofilm que luego fueron evaluados mediante la técnica de hibridación de ADN-ADN de tablero de ajedrez, también con el método de la proteinasa-K modificada para identificar hasta 40 especies diferentes en algunos estudios, las muestras se transfirieron a los tubos que contenía tampón TE y se centrifugaban, en los estudios la *P. gingivalis* y otras bacterias del complejo rojo, eran principalmente evaluadas en tiempos entre catorce días, un mes y hasta dos meses posteriores al consumo de los probióticos.

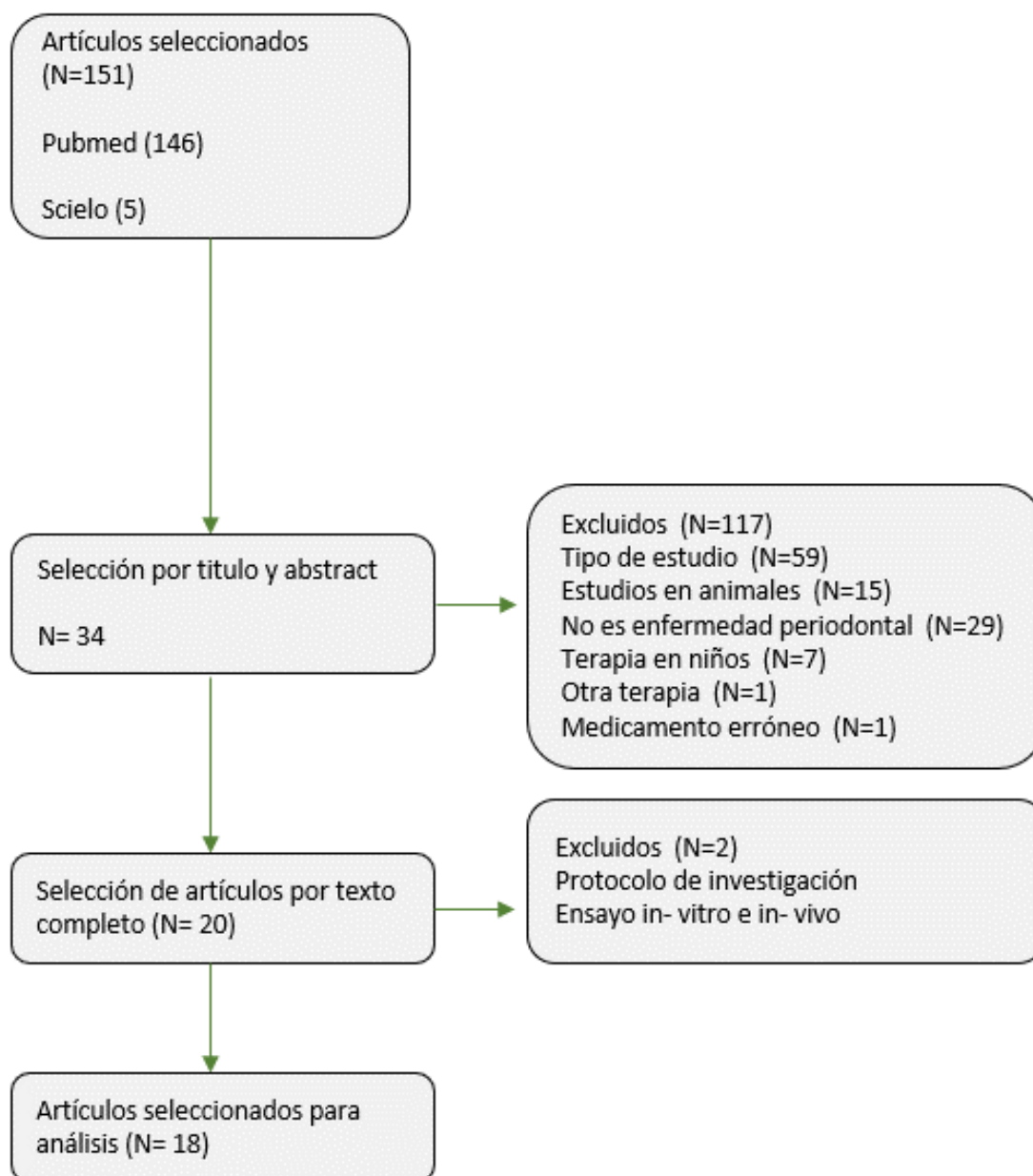


Fig.1 Diagrama de flujo de la selección de los estudios

Tabla 4. Matriz de análisis

Título	Autor/Año de publicación	País de publicación	Tipo de estudio	Objetivo	No. de participantes, género, edad	Resultados	Conclusiones
Clinical and microbiological effects of <i>Lactobacillus reuteri</i> probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study	Teughels, et al. 2013	Suecia	Ensayo clínico aleatorizado	Evaluar resultados clínicos y microbiológicos del uso complementario de este probiótico.	30 y 15 hombres/15 mujeres 45,73/ 46,60	Grupo RAR + P: PPD más bajo al final del estudio en comparación con el grupo de control (placebo).	Efectos microbiológicos
Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic <i>Lactobacillus reuteri</i> Prodentis: A preliminary randomized clinical trial	Vicario, et al. 2013	España	Ensayo clínico aleatorizado	Evaluar el efecto clínico de <i>Lactobacillus reuteri</i>	20 7 mujeres/12 hombres 53,8/58,0	Los parámetros clínicos periodontales mejoraron en el grupo de pruebas después de 30 días.	<i>Lactobacillus reuteri</i> Prodentis es una herramienta útil para la periodontitis crónica inicial a moderada.
Effect of Oral Administration Involving a Probiotic Strain of <i>Lactobacillus reuteri</i> on Pro-Inflammatory Cytokine Response in Patients with Chronic Periodontitis	Szkaradkiewicz, et al. 2014	Polonia	Ensayo clínico aleatorizado	Evaluar la respuesta de citocinas proinflamatorias con el uso de <i>Lactobacillus reuteri</i>	38 20 mujeres/18 hombres	Los valores de los índices no manifestaron diferencias significativas	<i>L. reuteri</i> induce en la mayoría de los pacientes con periodontitis crónica una reducción significativa en la respuesta de citocinas proinflamatorias y mejora de los parámetros clínicos (SBI, PPD, CAL).

Clinical and Biochemical Evaluation of Lactobacillus Reuteri Containing Lozenges as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis	Ince G, et al. 2015	Irak	Ensayo clínico aleatorizado	Evaluar efectos adyuvantes de <i>L. reuteri</i> con RAR sobre los parámetros inflamatorios durante 1 año.	30 17 hombres y 13 mujeres 35-50 años de edad	Se encontró que las comparaciones intergrupales de PI, GI, BoP y PD eran significativas.	La terapia probiótica adyuvante proporciona un beneficio adicional sobre la terapia periodontal inicial en los parámetros clínicos y bioquímicos.
The effect of streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial	Laleman, et al. 2015	Turquía	Ensayo clínico aleatorizado	Examinar los efectos probióticos con el uso de <i>Streptococcus oralis</i> .	48 22 mujeres/26 hombres 37-58 años	No se detectaron diferencias al comparar el uso adyuvante de un placebo o el comprimido de probiótico que contenía estreptococos investigado después de la SRP.	No mostró casi ningún efecto del uso de una tableta probiótica que <i>S. oralis KJ3</i> , <i>S. uberis KJ2</i> and <i>S. rattus JH145</i> Como complemento de RAR en parámetros clínicos ni microbiológicos
Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study	Tekce, et al. 2015	Suecia	Ensayo clínico aleatorizado	Evaluar los efectos de pastillas que contienen <i>L. reuteri</i> como tratamiento adyuvante a la terapia periodontal.	40 18 Hombres/22 mujeres 35-50 años	El índice de placa, índice gingival, sangrado al sondaje y nivel de inserción fueron significativamente inferior en el Grupo I en comparación con el Grupo II.	Los resultados clínicos y microbiológicos de las pastillas probióticas, representan un adyuvante beneficioso para el tratamiento no quirúrgico de pacientes con periodontitis crónica.
Clinical Effects of Lactobacillus Rhamnosus in Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A	Morales, et al. 2016	Chile	Ensayo clínico aleatorizado de brazos paralelos,	Evaluar los efectos clínicos de un Lactobacillus Rhamnosus Sobre el probiótico que	28 14 pacientes. 14 mujeres y 14 hombres. La edad promedio	Ambos grupos mostraron mejoras en los parámetros clínicos en todos los puntos de tiempo evaluados. El	El uso complementario <i>L. rhamnosus</i> durante la terapia inicial dieron como

Randomized PlaceboControlled Trial With 1-Year Follow-up			doble ciego, controlado.	contiene SP1 como complemento de la terapia no quirúrgica	grupo prueba 52,7 ± 7,3 años y de 46,9 ± 10,3 para grupo control.	grupo prueba mostr mayores reducciones en PPD que el control. En las visitas iniciales y después de un año de seguimiento, el grupo prueba mostró una reducción estadísticamente significativa en el número de participantes con PPD≥6 mm, lo que indica una menor necesidad de cirugía, en contraste con el grupo placebo.	resultado mejoras clínicas similares en comparación con SRP solo
Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebocontrolled trial with 9-month follow-up	Morales, et al. 2017	Chile	Ensayo clínico aleatorizado	Evaluar los efectos de Lactobacillus Rhamnosus SP1 que contiene probiótico de comprimidos de azitromicina como complemento de la terapia no quirúrgica en los parámetros clínicos y microbiológicos de la periodontitis crónica	47 pacientes, 26 hombres y 21 mujeres.	No hubo diferencias intergrupales en CAL, PPD, BOP, azitromicina acumulación de placa, microbiota cultivable total y porcentajes de P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans y T. forsythia a los 3, 6, y 9 meses de seguimiento. En el grupo probiótico se observó una reducción significativa de CAL a los 3 y 9 meses y de la PPD y la acumulación de placa en todos los momentos del seguimiento. En el grupo antibiótico hubo una reducción significativa de la CAL y	La administración de L. rhamnosus SP1 en sobres y pastillas para el tratamiento de la periodontitis crónica genera efectos clínicos y microbiológicos similares a los del SRP por sí solo.

						la BOP a los 3 y 6 meses, así como una reducción significativa de la PPD y la acumulación de placa en todos los momentos del seguimiento. Por último, en el grupo placebo, la CAL, la PPD y la acumulación de placa disminuyeron significativamente y la BOP a los 3 y 6 meses.	
Clinical efficacy of Lactobacillus reuteri-containing lozenges in the supportive therapy of generalized periodontitis stage III and IV, grade C: 1-year results of a double-blind randomized placebo-controlled pilot study	Grusovin, et al 2017	Italia	Ensayo clínico aleatorizado	Evaluar la eficacia de Lactobacillus reuteri que contienen pastillas durante la terapia de apoyo de pacientes con periodontitis generalizada en estadio III y IV, grado C	20 pacientes, 8 hombres, 12 mujeres entre 31 y 70 años de edad.	Al año, los participantes completaron el estudio, no hubo pérdida de dientes, complicaciones o eventos adversos. La profundidad de sondaje promedio y el nivel de inserción promedio y los porcentajes de sitios con sangrado al sondaje mejoraron estadísticamente (p < 0,05).	El uso complementario de L. reuteri Las pastillas probióticas en un grupo de pacientes con periodontitis generalizada en estadio III y IV, grado C bien mantenida, mostraron una mejora estadísticamente significativa en el PPD medio y parcialmente en CAL y BOP durante un seguimiento de 1 año
Effect of local probiotic (Lactobacillus reuteri) vs systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis	Ikram , et al 2019	Pakistan	Ensayo clínico aleatorizado	Evaluar y comparar la eficacia de los probióticos y los antibióticos sistémicos como complemento de la	30 pacientes, 17 hombres y 13 mujeres. La media de edad promedio de los participantes del grupo A fue de	El análisis intragrupo mostró una mejora estadísticamente significativa en todos los parámetros clínicos: índice de placa, SRP mostraron una mejora similar en	El uso complementario de L. Reuteri y los antibióticos sistémicos junto con SRP mostraron una mejoría similar en

				SRP en el tratamiento de la PC	40,4 años y del grupo B de 41,3 años	profundidad de la bolsa periodontal y aumento del nivel de inserción clínica en cada visita de seguimiento.	todos los parámetros periodontales clínicos. Esto indica que ambos agentes terapéuticos adyuvantes mostraron una eficacia similar para resolver la inflamación y mejorar los resultados periodontales.
Effects of Lactobacillus reuteri as an adjunct to the treatment of periodontitis in smokers: randomised clinical trial	Theodoro, et al. 2019	Brasil	Ensayo clínico aleatorizado	Evaluar el efecto de Lactobacillus reuteri en comprimidos masticables como complemento del tratamiento periodontal quirúrgico de la periodontitis crónica en fumadores.	34 pacientes. 19 hombres y 15 mujeres con una edad media de 45,71±6,71 años (30-56 años)	Después de 90 días de tratamiento, la PD y las bolsas ≥5 mm y sangrado fueron significativamente menores en ambos grupos en comparación con la línea de base. En el grupo PRO, el BOP se había reducido significativamente a los 90 días en comparación con la línea de base (PAG<0,05). Hubo una reducción estadísticamente significativa en la EP entre el inicio y los 90 días en el grupo con bolsas profundas (PAG<0,05). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la reducción	El uso coadyuvante de L. reuteri en el tratamiento de la periodontitis crónica en fumadores fue eficaz en el control de la inflamación gingival, demostrada por reducción del sangrado al sondaje y el número de sitios que requieren retratamiento periodontal, y fue eficaz en la reducción de las bolsas profundas de manera clínicamente relevante. Sin embargo, no se encontraron beneficios clínicos para CAL

						de la EP (PAG=0.95) o ganancia en CAL (PAG=0,97) en bolsas moderadas y profundas	
Bifidobacterium animalis subsp lactis HN019 presents antimicrobial potential against periodontopathogens and modulates the immunological response of oral mucosa in periodontitis patients	Invercini, et al. 2021	Estados Unidos	Casos y controles	Evaluar los efectos de Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019 (HN019) en los parámetros periodontales clínicos (parámetros periodontales clínicos (acumulación de placa y sangrado gingival), sobre la inmunocompetencia de los tejidos gingivales [expresión de beta-defensina (BD)-3, receptor tipo Toll 4 (TLR4), clúster de diferenciación (CD57) y CD-4], y en las propiedades inmunológicas de la saliva (niveles de IgA) en la terapia periodontal no quirúrgica de pacientes con periodontitis crónica generalizada (PCG).	30 pacientes. 15 en Grupo control (7 mujeres y 8 hombres con RAR+Placebo) de 47,67 ± 9,49 años y Grupo prueba (10 mujeres y 5 hombres con RAR+probióticos) de 47,60 ± 9,97 años.	Cambios significativos en los niveles de IgA a los 30 y 90 días, en comparación con el valor inicial, para los grupos de prueba y control. Los pacientes tratados con probióticos exhibieron una inmunorreactividad significativamente mayor a BD-3 y TLR4.	Las propiedades inmunológicas y antimicrobianas de <i>B.lactis</i> HN019 lo convierte en un probiótico potencial para ser utilizado en la terapia periodontal no quirúrgica de pacientes con GCP.
Effects of adjunctive probiotic L. reuteri lozenges on S/RSD	Georgios Pelekos et al. 2020	China	Ensayo clínico aleatorizado	Evaluar los efectos de las pastillas probióticas Lactobacillus reuteri (L. reuteri) como	26 mujeres y 14 hombres, 447 sitios en molares.	El riesgo relativo (RR) de cierre de bolsa en el grupo probiótico fue mayor en comparación con el placebo.	Los sitios molares con bolsas ≥ 5 mm se beneficiaron de la administración del

outcomes at molar sites with deep pockets.				complemento de S/RSD			probiótico L. reuteri a corto plazo
Effects of adjunctive light-activated disinfection and probiotics on clinical and microbiological parameters in periodontal treatment: a randomized, controlled, clinical pilot study	Michael Patyna et al. 2021	Alemania	Estudio piloto clinico controlado aleatorizado	Evaluar los resultados clínicos y microbiológicos de la LAD sola o combinada con probióticos como complemento en la terapia periodontal no quirúrgica.	18 mujeres y 14 hombres 47/60	A los 3 y 6 meses, se observó una reducción significativa mayor de la BOP en el grupo 3 en comparación con los otros grupos de Tratamiento, En el grupo 3, hubo una reducción significativa mayor en P. gingivalis y T. forsythia	La combinación de SD + LAD + probióticos no condujo a mejoras significativas en PPD y CAL en comparación con SD + LAD y SD solos.
Effect of systemic antibiotic and probiotic therapies as adjuvant treatments of subgingival instrumentation for periodontitis: a randomized controlled clinical study	Tatiane Caroline de Souza RAMOS et al 2021	Brasil	Ensayo clinico aleatorizado doble ciego	Evaluar, mediante parámetros clínicos, la respuesta de la periodontitis de grado B y estadio II y III a dos terapias adyuvantes (antibiótico y probiótico).	30 pacientes, 12 hombres y 18 mujeres 45/60 años	Los dos tratamientos tuvieron buenos resultados en reduccion de pob, pd, ganancia de insercion clinica y disminucion de bacterias y marcadores proinflamatorios	Concluimos que ninguna de las terapias adyuvantes promovió beneficios adicionales
Clinical effects of probiotic or azithromycin as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of stage III periodontitis: a pilot randomized controlled clinical trial	Alicia Morales et al 2021	Chile	Ensayo clinico aleatorizado paralelo	Evaluar el efecto clínico de L. rhamnosus SP1 y azitromicina en el tratamiento de pacientes con periodontitis estadio III	Se reclutaron cuarenta y siete participantes, 25 mujeres y 22 hombres con 42 y 55 años en	Los 47 participantes completaron el estudio. A los 12 meses, todos los grupos mostraron mejoras significativas de PPD y PI	El uso de probióticos o azitromicina como complemento de SRP no proporcionó beneficios adicionales en el tratamiento de la periodontitis en estadio III
Probiotic Monotherapy with Lactobacillus reuteri	Claudia salinas et al	Mexico	Reporte de caso	Evaluar la capacidad del	Un paciente de 30 años con	Valores más bajos de profundidad de bolsa,	Se obtuvo mejoría en la microbiota,

(Prodentis) as a Coadjutant to Reduce Subgingival Dysbiosis in a Patient with Periodontitis	2022		Un mes	probiótico Lactobacillus reuteri Prodentis como monoterapia en biofilm subgingival.	periodontitis fue seguido longitudinalmente	nivel de inserción, placa dental, eritema gingival (GE) y supuración con la mejoría clínica.	proporcional al tiempo de utilización
Effects of Probiotics Mouthwash on Levels of Red Complex Bacteria in Chronic Periodontitis Patients: A Clinicomicrobiological Study	Roopali Tapashetti 2022	India	Ensayo clínico aleatorizado de brazos paralelos, doble ciego	Evaluar el efecto clínico del enjuague bucal probiótico sobre los niveles de bacterias del complejo rojo en casos de periodontitis crónica	Veinte pacientes con periodontitis crónica comprendidos entre 18 y 55	En el día 14, todos los parámetros clínicos se redujeron significativamente en el grupo de estudio con índice gingival (pag=0,003 HS) e índice de placa (pag=0,001 VHS). En el grupo de estudio, hubo una reducción significativa de células bacterianas con T. denticola	El uso de enjuague bucal probiótico reduce significativamente los niveles de bacterias del complejo rojo junto con una mejora significativa en los parámetros clínicos

6. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Las diferentes investigaciones incluidas en este estudio presentaron aportes importantes a lo que hoy puede conseguirse con el uso de probióticos como coadyuvante de la terapia periodontal mecánica, dejando ver aspectos como la dosis generalizada de administración, el tiempo de efectividad y los efectos clínicos.

Dosis generalizada de administración. Con relación a este aspecto, lo primero que se encuentra es que la mayoría de los autores hacen uso del probiótico *L. reuteri* en forma de pastillas con unidades formadoras de colonias entre 1×10^8 y 2×10^8 , además destacando la cepa ATCC PTA5289 (28).

Tiempo de efectividad. Los tiempos de efectividad, son reportados en menor medida, pues un número importante de las diferentes investigaciones tienen periodos de seguimiento relativamente cortos, ya que lo hacen durante el tiempo que dura el consumo del probiótico (y que coincide con la duración total de la investigación); este es el caso de Tapashetti et al., que presentan resultados a 14 días, otros que presentan los resultados hasta el día 30 (32)., y otros que reportan los resultados por 12 semanas (28); este periodo de seguimiento también es utilizado por Ikram et al., donde deja ver cómo a las 12 semanas los probióticos continúan con su efectividad en los parámetros clínicos considerados; aunque en esta investigación resultados similares fueron logrados con el uso de antibióticos sistémicos consumidos 3 veces al día durante 7 días (33).

Efectos clínicos. En general son cinco los parámetros clínicos que evalúan las diferentes investigaciones: profundidad en mm de la bolsa al sondeo, porcentaje de sangrado al sondaje, índice gingival, índice periodontal y nivel de inserción; Teughels y cols., que consideraron cuatro de ellos, encontraron que en la semana 12 (cuando culminó el consumo de las pastillas con probióticos), se dieron reducciones estadísticamente significativas en cuanto a la profundidad de la bolsa al sondeo ($p < 0,05$) (28).

Un aspecto interesante a tener en cuenta es que hay una mayor reducción de *Porphyromonas gingivalis* cuando se trabaja la terapia de raspaje y alisado radicular en unión con el consumo de probiótico, sobre parámetros clínicos y microbiológicos en pacientes con periodontitis severa; se ha demostrado especialmente, que hay un beneficio para los pacientes que usan las pastillas para *L. reuteri*. (28).

En esta investigación son varios los limitantes que se tuvieron, el primero de ellos es la amplia variedad de dosis, cepas, y tratamientos que se pueden encontrar, que aunado a los tamaños de las muestras lleva a una gran heterogeneidad en la

información que no permite realizar de manera sencilla conclusiones o comparaciones en los resultados.

7. CONCLUSIONES

Los probióticos en la actualidad son una alternativa que sirve como coadyuvante durante la periodontal; son un muy buen complemento del tratamiento de raspaje y alisado radicular; y aunque se necesita de un mayor número de investigaciones que permitan encontrar resultados más contundentes, son un buen punto de partida que puede ayudar en la consecución de una mejor salud bucal.

Con respecto a la dosis generalizada de administración de los probióticos como coadyuvante de la terapia periodontal mecánica; lo primero en lo que se debe hacer énfasis es que la mayoría de las investigaciones hacen uso del probiótico *L. reuteri* de la cepa ATCC PTA5289 en primer lugar y seguida de la cepa DSM 17938, en concentraciones entre 1×10^8 y 2×10^8 UFC, en forma de pastillas que debían ser masticadas o tomadas con agua. Los profesionales por lo general están indicando el consumo de dos pastillas diarias, que deben tomarse una en la mañana y otra en la noche, justo después del cepillado de los dientes; y por periodos que están entre las 2 y 12 semanas, aunque en su mayoría prefieren el consumo por 12 semanas.

En el caso del tiempo de efectividad de los probióticos un aspecto limitante es que un número importante de las investigaciones hacen el seguimiento de la efectividad del tratamiento solo durante el tiempo que dura el consumo del probiótico, es decir que la efectividad se está midiendo a muy corto plazo; no obstante, el seguimiento se está realizando hasta por un año, aunque la realidad es que son pocos los estudios que consideran esta opción.

Puntualmente, la efectividad de los probióticos presenta resultados favorables en las investigaciones que están haciendo seguimiento por un año y que hacen uso de las pastillas de *L. reuteri* en aspectos clínicos como la profundidad de la bolsa al sondeo, el porcentaje de sangrado al sondaje, el índice gingival, el índice periodontal y el nivel de inserción. Cuando la opción es diferente, en general, los autores reportan que los resultados obtenidos con los probióticos al final de la investigación no presentan diferencias con respecto a los resultados obtenidos con sólo la terapia de raspado y alisado radicular sobre los aspectos clínicos; sin embargo, se requiere de un mayor número de estudios para confirmar de manera vehemente esta afirmación.

8. RECOMENDACIONES

Tras identificar los vacíos que todavía tiene la investigación sobre el uso de probióticos, es recomendable realizar investigaciones que consideren:

- Los hallazgos según un tipo específico de probiótico
- Periodos de efectividad a largo plazo (mayores o iguales a un año).
- La inclusión de revisiones sistemáticas de años recientes.

Además, también desarrollar al interior de la institución una investigación de tipo experimental, para comprobar de primera mano los resultados que se pueden alcanzar.

El uso de probióticos en pastillas de *L. reuteri* se recomienda como coadyuvante del tratamiento de raspaje y alisado radicular, especialmente cuando se está en presencia de pacientes con casos de periodontitis crónica.

9. REFERENCIAS

1. Quintero J, Yinec Y, Gutiérrez R, Salas E. Terapia probiótica multicepa como coadyuvante al tratamiento periodontal convencional. Rev Cubana Estomatol. 2022; 59(3): e3539
2. Nguyen T, Brody H, Radaic A, Kapila Y. Probiotics for periodontal health—Current molecular findings. Periodontology 2000. 2021; 87: 254–267.
3. Martin R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol 2016; 43: 520–530. doi: 10.1111/jcpe.12545.
4. Zhang Y, Ding Y, Guo Q. Probiotic Species in the Management of Periodontal Diseases: An Overview. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022; 12: 806463. doi: 10.3389/fcimb.2022.806463
5. Saiz P, Taveira N, Alves R. Probiotics in Oral Health and Disease: A Systematic Review. Appl. Sci. 2021; 11: 8070. Doi: <https://doi.org/10.3390/app11178070>
6. Gutiérrez R, Salas E. Cepas de bacterias probióticas como terapia coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Revisión de la literatura. Revista Odontológica de Los Andes. 2018; 13(1): 62-78.
7. Ince G, Gürsoy H, Dirikan S, Cakar G, Emekli E, Yılmaz S. Clinical and Biochemical Evaluation of Lactobacillus Reuteri Containing Lozenges as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. J. Periodontol. 2015. DOI: 10.1902/jop.2015.140612
8. Devkar N, Singh V, Vibhute A. Probiotics and Prebiotics in Periodontal Disease-Revisited. DOAJ. 2012; 1(1): 18-20.

9. Hardan L, Bourgi R, Cuevas CE, Flores M, Omaña A, Nicastro M, Lazarescu F, Zarow M, Monteiro P, Jakubowicz N. The Use of Probiotics as Adjuvant Therapy of Periodontal Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Pharmaceutics*. 2022; 14: 1017. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051017>
10. Mohanty R, Nazareth B, Shrivastava N. The potential role of probiotics in periodontal health. *RSBO*. 2012; 9(1): 85-88
11. Agossa K, Dubar M, Lemaire G, Blaizot A, Catteau C. Effect of *Lactobacillus reuteri* on Gingival Inflammation and Composition of the Oral Microbiota in Patients Undergoing Treatment with Fixed Orthodontic Appliances: Study Protocol of a Randomized Control Trial. *Pathogens*. 2022; 11(2): 112. Doi: [10.3390/pathogens11020112](https://doi.org/10.3390/pathogens11020112)
12. Myneni SR, Brocavich K, Wang HH. Biological strategies for the prevention of periodontal disease: Probiotics and vaccines. *Periodontology 2000*. 2020; 84: 161–175.
13. Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic Review and metaanalysis. *J Dent*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2016.03.002>
14. Yanine N, Araya I, Brignardello R, Carrasco A, González A, Preciado A, Villanueva J, Sanz M, Martin C. Effects of probiotics in periodontal diseases: a systematic review. *Clin Oral Invest*. 2013; 17: 1627–1634
15. Pudgar P, Povšič K, Čuk K, Seme K, Petelin M, Gašperšič R. Probiotic strains of *Lactobacillus brevis* and *Lactobacillus plantarum* as adjunct to non-surgical periodontal therapy: 3-month results of a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03449-4>
16. Dhingra K. Methodological issues in randomized trials assessing probiotics for periodontal treatment. *J Periodont Res*. 2012; 47: 15–26.
17. Gheisary Z, Mahmood R, Harri A, Liu J, Lieffers JRL, Papagerakis P, Papagerakis S. The Clinical, Microbiological, and Immunological Effects of Probiotic Supplementation on Prevention and Treatment of Periodontal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022; 14: 1036. <https://doi.org/10.3390/nu14051036>
18. Jansen PM, Abdelbary MMH, Conrads G. A concerted probiotic activity to inhibit periodontitis-associated bacteria. *PLoS ONE*. 2021; 16(3): e0248308. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248308>
19. Luo W, Li H, Ye F. Clinical therapeutic effects of probiotics in combination with antibiotics on periodontitis: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021; 100: 4(e23755). Doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000023755>
20. Matsubara VH, Bandara B, Hitomi K, Pinto M, Samaranayake LP. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2016. DOI: 10.1080/14787210.2016.1194198

21. Mohamed MZ, Mardiana I, Wan Hassan WN. Orthodontic treatment of an adult patient with aggressive periodontitis – A case report. *IIUM Journal of Orofacial and Health Sciences*. 2020; 1(2): 91-105.
22. Calniceanu H, Stratul Si, Rusu D, Jianu A, Boariu M, Nica L, Ogodescu A, Sima L, Bolintineanu S, Anghel A, Milicescu S, Didilescu A, Roman A, Surlin P, Solomon S, Tudor M, Rauten AM. Changes in clinical and microbiological parameters of the periodontium during initial stages of orthodontic movement in patients with treated severe periodontitis: A longitudinal sitelevel analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020; 20(199): 1-8. Doi: 10.3892/etm.2020.9329
23. Falcón BE. Probióticos y la enfermedad periodontal: Revisión de la Literatura. *Revista Médica Basadrina*. 2017; (2): 53-59.
24. Amato M, Di Spirito F, D'Ambrosio F, Boccia G, Moccia G, De Caro F. Probiotics in Periodontal and Peri-Implant Health Management: Biofilm Control, Dysbiosis Reversal, and Host Modulation. *Microorganisms*. 2022; 10: 2289. Doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112289>
25. Duarte C, Al-Yagoob A, Al-Ani A. Efficacy of probiotics used as a periodontal treatment aid: A pilot study. *Saudi Dental Journal*. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2018.09.005>
26. Silveyra E, Pereira V, Asquino N, Vigil G, Bologna R, Bueno L, Regina C. Probióticos y enfermedad periodontal. Revisión de la literatura. *IJoID*. 2022; 15(1): 54-58
27. Jayaram P, Chatterjee A, Raghunathan V. Probiotics in the treatment of periodontal disease: A systematic review. *J Indian Soc Periodontol*. 2016; 20(5): 488–495.
28. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 1025–1035. doi: 10.1111/jcpe.12155.
29. Saloux A, Couatarmanach A, Chauvel B, Jeanne S, Brezulier D. Knowledge, attitudes and professional practices of ortho-periodontal care of adults: a cross-sectional survey in France. *BMC Oral Health*. 2022; 22(142): 1-9. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02177-3>
30. Haque M, Yerex K, Kelekis A, Duan K. Advances in novel therapeutic approaches for periodontal diseases. *BMC Oral Health*. 2022; 22: 492. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02530-6>
31. Morales A, Carvajal P, Silva N, Hernandez M, Godoy C, Rodriguez G, Cabello R, Garcia J, Hoare A, Diaz PI, Gamonal J. Clinical Effects of *Lactobacillus Rhamnosus* in Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Placebo Controlled Trial with 1-Year Follow-up. *J Periodontol*. 2016. DOI: 10.1902/jop.2016.150665

32. Vives A, Chimenos E. Effect of probiotics as a complement to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020; 25(2): e161-e167.
33. Ikram s, Hassan N, Baig S, Jerome KJ, Arsalan M, Akram Z. Effect of local probiotic (*Lactobacillus reuteri*) vs systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis. *J Invest Clin Dent*. 2019: e12393.
34. Curcino LD, Chaves FA, Bezerra LA, Kapila YL. Use of the Probiotic *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* HN019 in Oral Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23: 9334. <https://doi.org/10.3390/ijms23169334>
35. Fierro C, Aguayo C, Lillo F, Riveros F. Rol de los Probióticos como bacterioterapia en Odontología. Revisión de la literatura. *Odontoestomatol*. 2017; XIX(30): 4-13.
36. Laleman I, Pauwels M, Quirynen M, Teughels W. A dual-strain *Lactobacilli reuteri* probiotic improves the treatment of residual pockets: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020; 47: 43–53.
37. Ramos D, Berrocal C, Cuentas A, Castro A. Probióticos como posible apoyo en el tratamiento de la periodontitis crónica. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral*. 2018; 11(2): 112-115.
38. Abdulrahman A, Al Zaiadymsc R. Probiotic chewing gum treatment of periodontal disease. *Int. J. Adv. Res*. 2017; 5(2): 122-128.
39. Song D, Liu XR. Role of probiotics containing *Lactobacillus reuteri* in adjunct to scaling and root planing for management of patients with chronic periodontitis: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24: 4495-4505
40. Retamal B, Teughels W, Macedo L, Nascimento R, Fritoli A, Gomes P, Silva GM, Temporão N, Pinheiro C, Mendes P, Doyle H, Faveri M, Figueiredo LC, Feres M. Clinical, microbiological, and immunological effects of systemic probiotics in periodontal treatment: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC*. 2021; 22: 283.
41. Schlagenhauf U, Jockel-Schneider Y. Probiotics in the Management of Gingivitis and Periodontitis. A Review. *Front. Dent. Med*. 2021; 2: 708666. doi: 10.3389/fdmed.2021.708666
42. Butera A, Folini E, Cosola S, Russo G, Scribante A, Gallo S, Stablum G, Menchini GB, Covani U, Genovesi A. Evaluation of the Efficacy of Probiotics Domiciliary Protocols for the Management of Periodontal Disease, in Adjunction of NonSurgical Periodontal Therapy (NSPT): A Systematic Literature Review. *Appl. Sci*. 2023; 13: 663. <https://doi.org/10.3390/app13010663>.