



**Universidad  
Europea** VALENCIA

## **Grado en ODONTOLOGÍA**

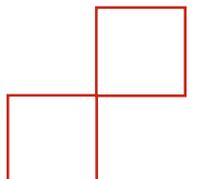
### **Trabajo Fin de Grado**

**Evaluación de la eficacia del probiótico  
*Lactobacillus reuteri* como terapia  
complementaria en el tratamiento no quirúrgico  
de la periodontitis: una revisión sistemática.**

**Presentado por: Francesca Priami**

**Tutor: Dra. Nicla Flacco**

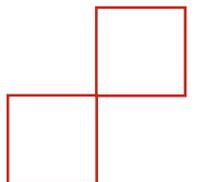
Campus de Valencia  
Paseo de la Alameda, 7  
46010 Valencia  
[universidadeuropea.com](http://universidadeuropea.com)





**Universidad**  
**Europea** VALENCIA

**Campus de Valencia**  
Paseo de la Alameda, 7  
46010 Valencia  
[universidadeuropea.com](http://universidadeuropea.com)



## **AGRADECIMIENTOS**

*Questo spazio lo dedico alle persone che, con il loro supporto, mi hanno accompagnato in questo percorso dei miei cinque anni universitari.*

*Un ringraziamento particolare va alla mia tutor, la professoressa Nicla Flacco, che mi ha seguito, con la sua infinita disponibilità, in ogni step della realizzazione della mia tesi, fin dalla scelta dell'argomento.*

*Grazie alla professoressa Monica, per i suoi preziosi consigli e per avermi suggerito puntualmente le giuste modifiche da apportare alla mia tesi.*

*Alla mia famiglia e ai miei genitori, al loro costante sostegno ed ai loro insegnamenti senza i quali oggi non sarei ciò che sono. Senza di voi, tutto questo non sarebbe stato possibile.*

*A mia sorella Veronica, per avermi trasmesso la sua immensa forza e il suo coraggio. Grazie per tutto il tempo che mi hai dedicato. Grazie perché ci sei sempre stata.*

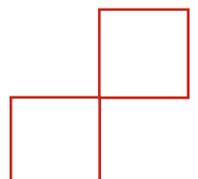
*Ai miei cugini, Mattia e Giorgia, sempre pronti ad ascoltarmi e a darmi i migliori consigli, nonostante i chilometri che ci hanno separato.*

*Alle mie amiche, Pamela, Diletta, Francesca, Carlotta, Lavinia e Michela, per essere state al mio fianco e per avermi sostenuta in ogni momento di questo percorso intenso ed entusiasmante.*

*A tutte le persone che mi hanno vissuto da vicino e che ho conosciuto all'università; ma soprattutto alle mie amiche, Francesca e Alessandra, che fin dal primo giorno non ci siamo mai separate e con cui ho condiviso questa esperienza fino alla fine.*

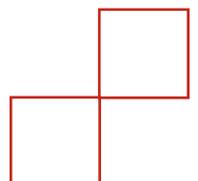
*In particolare, voglio dedicare questo traguardo a mio babbo, il mio porto sicuro dove rifugiarmi quando il mare è in tempesta. Mi ha insegnato ad essere forte e a rialzarmi dopo ogni caduta, ad avere il coraggio di vincere ogni sfida. Spero un giorno di diventare esattamente come lui. A lui dedicherò sempre tutto.*

*Infine, vorrei dire grazie a me stessa, per averci creduto fino in fondo e alla forza di volontà che mi ha sempre accompagnato durante questo percorso.*



**ÍNDICE:**

1. LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS.....	1
2. RESUMEN/ ABSTRACT.....	2
3. PALABRAS CLAVES.....	4
4. INTRODUCCIÓN.....	5
4.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	5
4.2 PROBIÓTICOS.....	11
5 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS, OBJETIVOS.....	15
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
6.1 Identificación de la pregunta PICO.....	17
6.2 Estrategia de búsqueda y fuente de información.....	17
6.3 Criterios de elegibilidad.....	18
6.4 Proceso de selección, recopilación y lista de datos.....	19
6.5 Estudio y valoración del riesgo de sesgo.....	19
7. RESULTADOS.....	20
7.1 Selección de los estudios.....	20
7.2 Características de los estudios revisados.....	21
7.3 Riesgo de sesgo en los estudios.....	24
7.4 Resultados de estudios individuales.....	27
8. DISCUSIÓN.....	31
9. CONCLUSIONES.....	37
10. BIBLIOGRAFÍA.....	38
11. ANEXOS.....	43



## 1. LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS

BoP	sangrado al sondaje (del inglés “bleeding on probing”)
CAL	nivel de inserción clínica (del inglés “clinical attachment level”)
ECCA	ensayo clínico controlado aleatorizado
GC	grupo control
GI	índice gingival (del inglés “gingival index”).
GT	grupo test
<i>L. reuteri</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>
PI	índice de placa (del inglés “plaque index”)
PPD	profundidad de la bolsa periodontal (del inglés “periodontal pocket depth”)
RAR	raspado y alisado radicular
UFC	unidad formadora de colonias

## 2. RESUMEN/ABSTRACT

### RESUMEN

**Introducción:** La aplicación potencial de los probióticos en la salud oral ha atraído recientemente la atención de numerosos grupos de investigación. El mecanismo de acción del género *Lactobacillus*, en particular el *Lactobacillus reuteri*, está relacionado con su capacidad para competir por los sitios de adhesión e inhibir el crecimiento de los periodontopatógenos y por lo tanto pueden utilizarse para tratar las infecciones orales, como la enfermedad periodontal. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática para evaluar el empleo del probiótico *Lactobacillus reuteri* como terapia complementaria en el tratamiento no quirúrgico periodontal.

**Materiales y métodos:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y Web of Science entre noviembre 2021 y febrero de 2022. La pregunta PICO fue: ¿Es útil la administración del *Lactobacillus reuteri* como terapia de apoyo de la enfermedad periodontal en los pacientes adultos?. Las variables de resultado fueron: profundidad de la bolsa periodontal (PPD), índice gingival (GI), índice de placa (PI), sangrado al sondaje (BoP), nivel de inserción clínica (CAL).

**Resultados:** Se incluyeron diez ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) en la revisión sistemática. La mayoría de los estudios incluidos tienen un bajo riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane Collaborations. El *L. reuteri* como tratamiento coadyuvante en muchos estudios redujo significativamente los parámetros clínicos evaluados.

**Conclusión:** Los resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática son heterogéneos. Sin embargo, se puede afirmar que el uso de *L. reuteri*, como coadyuvante al tratamiento no quirúrgico convencional de la periodontitis, es prometedor para mejorar la salud periodontal, especialmente para reducir la profundidad de la bolsa periodontal, el índice gingival y el índice de placa.

## ABSTRACT

**Introduction:** The potential application of probiotics in oral health has recently attracted the attention of numerous research groups. The mechanism of action of the *Lactobacillus* genus, in particular *Lactobacillus reuteri*, is related to its ability to compete for adhesion sites and inhibit the growth of periodontopathogens and can therefore be used to treat oral infections, such as periodontal disease. The aim is to carry out a systematic review to evaluate the use of probiotic *Lactobacillus reuteri* as complementary therapy in non-surgical periodontal treatment.

**Materials and methods:** PubMed and Web of Science databases were searched between November 2021 and February 2022. The PICO question was: Is the administration of *Lactobacillus reuteri* useful as supportive therapy for periodontal disease in adult patients? Outcome variables were: periodontal pocket depth (PPD), gingival index (GI), plaque index (PI), bleeding on probing (BoP), clinical attachment level (CAL).

**Results:** Ten randomised controlled clinical trials were included in the systematic review. Most of the included studies have a low risk of bias according to the Cochrane Collaborations tool. *L. reuteri* as adjuvant treatment in many studies significantly reduced the clinical parameters assessed.

**Conclusion:** The results of the studies included in the systematic review are heterogeneous. However, it can be stated that the use of *L. reuteri*, as an adjunct to conventional non-surgical treatment of periodontitis, shows promise in improving periodontal health, especially in reducing periodontal pocket depth, gingival index and plaque index.

### **3. PALABRAS CLAVES**

*Lactobacillus reuteri*

Periodontitis

Probióticos

Tratamiento periodontal no quirúrgico

## **4. INTRODUCCIÓN**

### **4.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL**

El periodonto es el tejido especializado que soporta el diente y está compuesto por cuatro componentes: la encía, el proceso alveolar, el ligamento periodontal y el cemento (1).

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a un biofilm constituido por placa y se caracteriza por la destrucción progresiva de los tejidos de soporte de los dientes. Sus principales características incluyen la pérdida de soporte del tejido periodontal, que se manifiesta con la pérdida del nivel de inserción clínica (CAL) y la presencia de pérdida ósea alveolar evaluada radiológicamente, bolsas periodontales y sangrado de las encías (2).

#### **4.1.1 Epidemiología**

La periodontitis es una de las enfermedades más comunes en todo el mundo, y su forma grave afecta aproximadamente al 11% de la población mundial (3). Esta enfermedad es prevalente en adultos, pero puede manifestarse también en niños y adolescentes. Representa un importante problema de salud pública, porque tiene una alta prevalencia y puede causar pérdida de dientes y discapacidad, afectar negativamente la función masticatoria lo que genera una gran cantidad de costos de atención dental, afecta la estética y se convierte en una fuente de desigualdad social, daña la calidad de vida creando un impacto negativo razonable en la salud general (2) (4).

#### **4.1.2 Etiología**

La enfermedad periodontal no se considera una simple infección bacteriana, sino un proceso de natura multifactorial que incluye la microbiota subgingival, el estado inmunitario del huésped y su respuesta inflamatoria y los factores modificadores del ambiente (5).

Han sido establecidos muchos factores de riesgos asociados a la enfermedad y algunos de estos se consideran modificables como por ejemplo el tabaco, el acumulo de placa subgingival debido a algunos factores

predisponentes del paciente (anatomía y posición del diente o obturaciones desbordantes) y enfermedades sistémicas. Entre los factores no modificables se destacan la predisposición genética con una heredabilidad estimada de un 50% y patologías fenotípicas (4) (5).

#### **4.1.3 Patogenia**

En la patogénesis de las enfermedades periodontales está implicada una combinación de actividad bacteriana específica y la respuesta inmunitaria del paciente, lo que provoca la destrucción de los tejidos que puede conducir a la recesión, la movilidad y la eventual pérdida de los dientes (6).

La cavidad oral, como extensión de una parte externa del cuerpo, está en realidad colonizada por miles de millones de bacterias, hongos y virus, que se conocen como microbiota oral. Es bastante conocido que la comunidad microbiana oral incluye bacterias patógenas y probióticas, y que la homeostasis de la microbiota oral desempeña un papel crucial en el mantenimiento del bienestar y el estado saludable del huésped humano (3).

Hay pruebas sólidas que demuestran que, una vez que se rompe el equilibrio entre las especies microbianas y su entorno, los patógenos predominantes pueden provocar diversas enfermedades orales, como periodontitis, caries, infecciones odontogénicas y mucositis oral (3) (7). Sin embargo, si el entorno cambia, ya sea debido a la inflamación en el tejido gingival u otros procesos indeterminados en el biofilm, el estado de disbiosis puede conducir al crecimiento excesivo de componentes más virulentos en el biofilm, lo que lleva a la exacerbación de la enfermedad periodontal. A medida que se desarrollan la inflamación y la periodontitis resultantes, la composición microbiana cambia y aparecen varios patógenos, lo que lleva a un aumento del daño tisular provocado por el huésped. Por lo tanto, para lograr o mantener la salud periodontal, la composición de la microbiota subgingival debe reajustarse para hacerla compatible con la salud de las encías (5).

El término 'enfermedades periodontales' abarca una amplia variedad de afecciones inflamatorias crónicas de la encía, el hueso y el ligamento (las fibras de colágeno del tejido conectivo que anclan un diente al hueso alveolar) que sostienen los dientes. La enfermedad periodontal comienza con gingivitis, la inflamación localizada de la encía que es iniciada por bacterias en la placa

dental. La periodontitis crónica ocurre cuando la gingivitis no tratada progresa a pérdida de la encía, hueso y ligamento, lo que crea las "bolsas" periodontales profundas que son una característica distintiva de la enfermedad y que eventualmente pueden conducir a la pérdida de dientes. Se produce una infiltración de neutrófilos, granulocitos y linfocitos en la lesión periodontal: los neutrófilos intentan eliminar las bacterias, pero se ven superados por la magnitud y la persistencia crónica de la biopelícula microbiana. Esta grave respuesta inflamatoria crónica conduce a la reabsorción del hueso alveolar por parte de los osteoclastos, y a la degradación de las fibras del ligamento por las metaloproteinasas de la matriz y la formación de tejido de granulación. Esta situación fisiopatológica persiste hasta que se exfolia el diente o se eliminan terapéuticamente el biofilm microbiano y el tejido de granulación (4).

#### **4.1.4 Microbiota**

En términos generales, la composición de la microbiota es una colección de organismos comensales que coexisten en relativa armonía (5). En la cavidad oral, se ha estimado una población diversa que incluye aproximadamente 700-1000 especies microbianas (8).

Las bacterias son, con diferencia, el tipo de microorganismo más predominante en la boca humana. En la boca del neonato, las bacterias más abundantes suelen ser las bacterias aerobias y anaerobias facultativas, como los miembros de los *Streptococcus viridans*. Las bacterias estrictamente anaerobias se establecen con la formación del surco gingival que resulta de la erupción de los dientes. A medida que aparecen lugares con más condiciones anaerobias, aumenta el número de microorganismos anaerobios estrictos. Entre las bacterias anaerobias estrictas, habitualmente de la boca se aíslan los miembros de los géneros *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Actinomyces*, *Eubacterium* y *Peptostreptococcus*. Algunas especies de *Bacteroides*, como *B. forsythus* (*Tannerella forsythensis*), *B. ureolyticus* y *B. distasonis* también se detectan a veces. Estas especies tienen características patogénicas y perfiles de susceptibilidad antimicrobiana diferentes en comparación con el grupo *Bacteroides fragilis* (1).

La composición y la cantidad de bacterias de la microflora subgingival varían en función del estado periodontal. Los cocos Gram positivos son

predominantes en la fase inicial de la periodontitis. Las espiroquetas aparecen a medida que se desarrolla la infección y la proporción de bacilos Gram negativos estrictamente anaerobios también aumenta con frecuencia (1). Se denominan bacterias Gram positivas a aquellas bacterias que se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de Gram (9). Las bacterias Gram negativas son aquellas que se tiñen de un color rosado tenue por la tinción de Gram (10).

Fijándose en el cavo oral, podemos encontrar una gran variedad de bacterias patógenas y comensales, que, en particulares circunstancias (inmunodepresión, enfermedades sistémicas) pueden volverse agresivas. Uno de los primeros estudios que se hicieron cerca de los patógenos periodontales fue realizado por Socransky y cols. en 1998 (11), en el cual se establecieron 6 complejos de bacterias subgingivales que se categorizaron con colores: verde, amarillo, azul, violeta, naranja y rojo. Esos colores se relacionan con la correlación de estos complejos con los diferentes grados de severidad de enfermedad periodontal y con la progresión de ésta. Los microorganismos que se destacan en las patologías periodontales son los que conforman el complejo rojo y naranja de Socransky (Figura 1). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se considera el activador principal de la comunidad (12).



**Figura 1.** Especies bacterianas subgingivales (adaptado de Socransky, 1998) (12).

Las diferencias principales entre salud y enfermedad se basan en el predominio de los complejos rojo y naranja. El complejo rojo que aparece más tardíamente en el desarrollo del biofilm está conformado por bacterias que se

consideran periodontopatógenas como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* (13) (14).

Para que un patógeno periodontal cause una enfermedad, es esencial que sea capaz de colonizar el área subgingival y producir factores que dañen directamente al tejido o provoquen que el tejido se dañe a sí mismo. Para colonizar sitios subgingivales, una especie debe ser capaz de:

- Adherirse a una o más de las superficies disponibles;
- Multiplicarse;
- Competir con éxito contra otras especies que deseen ese hábitat;
- Evadir los mecanismos de defensa del huésped (12).

#### **4.1.5 Tratamiento periodontal no quirúrgico**

La buena higiene bucal siempre se ha considerado la columna vertebral de la salud periodontal (5). El objetivo principal del tratamiento periodontal es la eliminación completa de la placa bacteriana en el entorno supragingival y subgingival. La terapia periodontal no quirúrgica consiste principalmente en instrucciones de higiene oral y raspado y alisado radicular (RAR) (15). El tratamiento no quirúrgico tradicional se realiza en cuadrantes o sextantes (16). El tratamiento de desbridamiento subgingival realizado mediante RAR minucioso para eliminar los depósitos bacterianos sobre y debajo de las encías, así como los depósitos de cálculo, acompañado por procedimientos de higiene bucal, ha sido el gold standard de la terapia periodontal durante décadas (16) (17).

La reevaluación generalmente se realiza unos meses después del tratamiento periodontal inicial para dejar tiempo suficiente para que sane el tejido de las encías (16). Por lo general, se observa una mejoría en 3 meses después de la fase de tratamiento con RAR tanto para la profundidad de la bolsa periodontal (PPD) como para el nivel de inserción clínica (CAL). La curación ocurre generalmente dentro de los 3 meses, aunque puede durar hasta 9 meses. La reevaluación es esencial para determinar el resultado del tratamiento y determinar si es necesario un tratamiento adicional. En estos casos, los parámetros clínicos que incluyen la puntuación de la placa, el sangrado al sondaje, la profundidad de la bolsa al sondaje y el nivel de inserción

generalmente se registran y comparan con los valores iniciales. Los datos reevaluados pueden ayudarnos a considerar si es necesaria una cirugía (15).

Independientemente del método de tratamiento, seguir una terapia de apoyo bien diseñada es extremadamente importante para mantener los resultados obtenidos y es un requisito previo para el éxito del tratamiento periodontal. La naturaleza crónica de la enfermedad periodontal requiere un seguimiento y tratamiento continuos para evitar la recurrencia de la enfermedad. (15).

Sin embargo, una gran cantidad de evidencia (15) muestra que el desbridamiento tradicional no puede erradicar todas las bacterias periodontales del ambiente subgingival.

Para aumentar la eficacia del tratamiento periodontal no quirúrgico, se han propuesto tratamientos complementarios como el uso de antibióticos, antisépticos o terapia fotodinámica para conseguir una mejor descontaminación de las superficies radiculares (15). Existe evidencia sustancial de que complementar el RAR con sustancias antimicrobianas, como antibióticos o clorhexidina, mejora la cicatrización periodontal (6).

Sin embargo, el desarrollo de resistencia a los antibióticos ha hecho que muchos antibióticos sean inútiles contra enfermedades importantes (17). La aparición generalizada de resistencia bacteriana a los antibióticos ha llevado al concepto de terapia probiótica para su aplicación en la salud bucodental (18). Así ha surgido el uso de “probióticos” en el tratamiento de la enfermedad periodontal como terapia complementaria al RAR para inhibir la recolonización periodontopatógena de las bolsas periodontales (17). El co-tratamiento con probióticos puede tener efectos secundarios que se consideran leves e improbables (6).

Así, la manipulación del microbioma mediante la interferencia de las interacciones microbianas parece una estrategia interesante para controlar la periodontitis y otras enfermedades asociadas a una microbiota disbiótica. Los microorganismos vivos que promueven beneficios para la salud pueden ser utilizados en el control de la periodontitis en base a su capacidad para disminuir la colonización de patógenos y alterar la respuesta inmunitaria del huésped (16).

## 4.2 PROBIÓTICOS

Todos los días, se ingiere un número alto de microorganismos vivos, predominantemente bacterias. Aunque estos organismos están presentes en los alimentos y en el agua, también se pueden agregar deliberadamente al procesar alimentos como embutidos, quesos, yogures y leches fermentadas (19).

Durante varias décadas, se han agregado bacterias llamadas probióticos a algunos alimentos debido a sus efectos beneficiosos para la salud humana y recientemente se ha empezado a estudiar los efectos de estas bacterias sobre la salud del cavo oral. La gran mayoría de bacterias probióticas pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (19).

### 4.2.1 Breve historia de los probióticos

El primer informe sobre cambios voluntarios en la microbiota intestinal se describió en la antigua China, utilizando heces humanas para tratar infecciones o intoxicaciones alimentarias. De hecho, desde hace más de 500 años se describen intervenciones para cambiar la microbiota mediante el uso de heces, pero el uso de cepas bacterianas específicas para obtener efectos clínicos específicos solo despertó interés desde hace 50 años (20).

El término "probiótico" fue propuesto inicialmente por Lilley y Stillwell en 1965. De hecho, formularon la primera definición de probióticos, que se limitó a "sustancias producidas por bacterias que promueven el crecimiento de otras bacterias" (17) (20). La primera especie probiótica que se introdujo en la investigación fue *Lactobacillus acidophilus* de Hull y cols. en 1984 seguido por el *Bifidobacterium bifidum* de Holcomb y cols. en 1991 (17).

En 1989, apareció la noción de complemento microbiano vivo, aunque esta definición seguía vinculada únicamente a la salud nutricional. La última y actual definición considera que los probióticos son microorganismos vivos que no se limitan a efectos nutricionales (20). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los probióticos como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped" (21).

Los primeros probióticos disponibles contenían sólo una especie de microorganismos, principalmente los del género *Saccharomyces* o *Lactobacillus*.

Las formas posteriores de probióticos contenían una mayor variedad y número de microorganismos, desde  $10^8$  hasta más de  $10^{10}$  organismos (20).

#### 4.2.2 Tipos y mecanismo de acción

Los probióticos, entre los que se encuentran *Lactobacillus*, *Bifidobacterias*, *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*, mantienen principalmente la salud del organismo al mantener el equilibrio de las bacterias del huésped, segregar sustancias antimicrobianas y modular la respuesta inmunitaria. Por lo tanto, el equilibrio entre las bacterias patógenas y los probióticos es muy indispensable para mantener la salud bucodental (7).

Los probióticos orales se clasifican en general en dos especies: lactobacilos (*Lactobacillus*) y bifidobacterias (*Bifidobacterium*), de las que se han aislado varias cepas probióticas, como *L. acidophilus*, *L. johnsonii*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. gasseri* y *L. reuteri*. Del mismo modo, las cepas de bifidobacterias incluyen *B. bifidum*, *B. longum* y *B. infantis*, entre otros (17).

Un probiótico puede estar hecho de una sola cepa bacteriana o puede ser un consorcio de varias. Puede presentarse en forma de polvo, líquido, gel, pasta, gránulos o estar disponible en forma de cápsulas, sobres, etc. (17). Están disponibles también en alimentos y suplementos dietéticos como el yogur, la leche y las bebidas de soja (18). Se utilizan habitualmente para tratar diferentes enfermedades relacionadas con el tracto gastrointestinal, así como infecciones urogenitales, eczema e infecciones bucofaríngeas (15).

Se espera que los mecanismos de acción de los probióticos en la boca sean similares a los observados en otras partes del cuerpo. Sin embargo, los probióticos orales deberían tener propiedades adicionales a las de los probióticos del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, las bacterias probióticas orales deben adherirse y colonizar el tejido periodontal, incluidas las superficies duras no desprendibles, y deben formar parte del biofilm. No deben fermentar los azúcares, que posteriormente bajan el pH, lo que provoca caries (17). Los probióticos ejercen sus efectos positivos a través de múltiples mecanismos de acción que incluyen:

- la competencia con las bacterias patógenas por los nutrientes y los sitios de unión en la célula huésped;

- la inactivación de toxinas y metabolitos;
- la producción de sustancias antimicrobianas que inhiben el crecimiento de los microorganismos patógenos;
- la estimulación/modulación de la respuesta inmunitaria del huésped (21).

Las sustancias antimicrobianas producidas por los probióticos incluyen ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, diacetilo, reuterina y bacteriocinas. La producción de ácidos orgánicos por parte de múltiples cepas probióticas, pertenecientes tanto a los *Lactobacillus* como a las *Bifidobacterias*, es la principal responsable de la actividad antimicrobiana contra los patógenos Gram negativos (21).

#### **4.2.3 Probióticos y enfermedad periodontal**

Los probióticos reducen el pH para que las bacterias no puedan formar la placa dental y el cálculo que causa la enfermedad periodontal. Son un excelente producto de mantenimiento porque producen antioxidantes, que evitan la formación de la placa al neutralizar los electrones libres que son necesarios para la formación de los minerales y son capaces de descomponer los olores de la putrefacción fijándose en los gases tóxicos (compuestos volátiles de azufre) y cambiarlos por gases necesarios para el metabolismo (17).

Se ha demostrado que restauran el equilibrio ecológico microbiano oral al aumentar la proporción de bacterias beneficiosas mediante la inhibición competitiva de los patógenos periodontales y pueden modular la posterior respuesta del huésped (22).

Recientemente, también se ha examinado la utilidad de los lactobacilos orales como posibles cepas probióticas y se han aislado algunas cepas que son inhibidoras de *S. mutans*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*, además de ser tolerantes a las tensiones ambientales pertinentes. Las cepas probióticas incluidas en los apósitos periodontales a una concentración óptima de  $10^8$  UFC/ml demostraron disminuir el número de los patógenos periodontales más frecuentemente aislados (17).

Entre los *Lactobacillus*, *L. reuteri* es uno de los más evaluado en entornos clínicos humanos. Los mecanismos asociados a la administración oral de probióticos a nivel periodontal aún no están totalmente dilucidados (3).

#### **4.2.4 *Lactobacillus reuteri***

La cepa del *Lactobacillus reuteri* fue identificada por primera vez en 1962 por Gerhard Reuter (23), un microbiólogo alemán que la aisló a partir de muestras fecales e intestinales humanas. En principio se clasificó como un biotipo específico de *Lactobacillus fermentum* (biotipo IIb) y más tarde, en 1980, se nombró como *Lactobacillus reuteri* por Kandler y cols (24) . En 2020, Zheng y cols. reclasificaron el *Lactobacillus reuteri* con el nombre de *Limosilactobacillus reuteri* (25).

El *L. reuteri* es una bacteria láctica Gram positiva residente que se encuentra en el tracto gastrointestinal de los seres humanos y de algunos animales como el ratón, la rata, el cerdo, el pollo y el pavo, así como en la leche materna y el tracto urogenital de los seres humanos (26). Es uno de los probióticos más descritos en el contexto del tratamiento de la periodontitis crónica, por ser una bacteria heterofermentativa, capaz de producir un compuesto antimicrobiano resistente a las enzimas proteolíticas y lipolíticas, la reuterina (3-hidroxi propionaldehído), que es un metabolito antimicrobiano de amplio espectro que induce el estrés oxidativo en el grupo tiol de los microorganismos patógenos y puede inhibir el crecimiento de bacterias Gram positivas como de bacterias Gram negativas (15), (21), (26), (27).

*L. reuteri* ATCC PTA 5289 y DSM 17938 se consideran importantes cepas probióticas asociadas con la mejoría de la salud periodontal, el control de la gingivitis del embarazo y el cambio inducido en la composición de la microbiota oral (26).

Actualmente existen pocos productos que contienen probióticos (como comprimidos, pastillas, chicles o pastas dentales). La empresa biotecnológica sueca BioGaia® (Estocolmo, Suecia) es un fabricante comercial de suplementos probióticos de *L. reuteri* ("ProDentis®") comercializados para la promoción de la salud bucodental. ProDentis® se distribuye en Estados Unidos con el nombre de "Periobalance®" por Sunstar Americas, Inc./G.U.M (Chicago, IL) (6).

## 5. JUSTIFICACIÓN

La periodontitis es un problema de salud con mucha prevalencia en la población mundial, producida por una disbiosis de la microbiota oral (3). La enfermedad periodontal empieza con una gingivitis inducida por las bacterias que componen la placa dental que se forma en la superficie de los dientes. Si este estadio inicial no se trata, la composición bacteriana cambia progresivamente hacia una microbiota periodontopatogena y se produce una pérdida de encía, hueso y ligamento que crea la bolsa periodontal. Este proceso puede acabar con la pérdida de los dientes (4).

En base a la revisión literaria disponible, se puede afirmar que para mejorar la eficacia del tratamiento convencional que consiste en el raspado y alisado radicular junto con procedimientos de higiene oral, recientemente se ha propuesto el empleo de probióticos, *Lactobacillus* y *Bifidobacterius*, como terapia complementaria para evaluar como mejora la enfermedad periodontal. Sin embargo, los estudios existentes son heterogéneos respecto al probiótico utilizado, el tamaño muestral, los parámetros evaluados y los protocolos de actuación, por lo que existen resultados contradictorios sobre la eficacia de los probióticos contra las bacterias periodontopatogenas.

En esta revisión sistemática se analizan los conocimientos más actualizados sobre uno de los probióticos más utilizados, el *L. reuteri* y su potencial efecto beneficioso para poder controlar la progresión de la enfermedad periodontal y evitar posibles graves consecuencias como pérdida de elementos dentarios.

- **Hipótesis:** “*L. reuteri* es un tratamiento complementario para mejorar la salud periodontal post-tratamiento convencional no quirúrgico de los pacientes con enfermedad periodontal, re-estableciendo una condición oral estable”.

- **Objetivos:**

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión sistemática para evaluar el empleo del probiótico *Lactobacillus reuteri* como terapia complementaria en el tratamiento no quirúrgico periodontal.

Los objetivos específicos son:

- Determinar la eficacia del *L. reuteri* como terapia de soporte después del tratamiento no quirúrgico convencional de la enfermedad periodontal.
- Determinar la forma más efectiva de administración de *L. reuteri*.
- Evaluar la duración de acción del *L. reuteri*.

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo es una revisión sistemática sobre los probióticos, empleados como terapia complementaria al tratamiento no quirúrgico convencional de la terapia periodontal, examinando más específicamente el *Lactobacillus reuteri*. La planificación y preparación de esta revisión sistemática ha seguido las pautas establecidas por la declaración PRISMA 2020 (28).

### 6.1 Identificación de la pregunta PICO

¿Es útil la administración del *Lactobacillus reuteri* como terapia de apoyo de la enfermedad periodontal en los pacientes adultos?

**P** (población): paciente adulto con periodontitis.

**I** (intervención): administración oral del probiótico *Lactobacillus reuteri*.

**C** (comparación): tratamiento con probiótico *L. reuteri* vs placebo.

**O** (objetivo/resultado): evaluar si el empleo del *Lactobacillus reuteri* es eficaz como terapia de apoyo al tratamiento periodontal no quirúrgico convencional.

### 6.2 Estrategia de búsqueda y fuente de información

Se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed y Web of Science entre noviembre 2021 y febrero de 2022, utilizando las palabras claves “periodontitis” y “lactobacillus reuteri” combinadas con el operador booleano “AND” (“periodontitis AND Lactobacillus reuteri”) para obtener los artículos que incluían los términos de búsqueda utilizados en todas las bases de datos. El operador booleano empleado ha sido uno: AND. Los operadores NOT, OR no se han utilizados durante la búsqueda.

Dado que el *Lactobacillus reuteri* recientemente sufrió un cambio de nombre en 2020 a "*Limosilactobacillus reuteri*", la búsqueda se repitió en las bases de datos utilizadas con las palabras clave "periodontitis AND limosilactobacillus reuteri" separadas del operador booleano AND. Para la búsqueda en PubMed utilizamos las palabras claves “periodontitis AND lactobacillus reuteri” y se obtienen 55 resultados. Los filtros establecidos durante la búsqueda sobre PubMed fueron: “10 years”. Para la búsqueda en Web of Science utilizamos las mismas palabras claves “periodontitis AND lactobacillus reuteri” y se obtienen 94 resultados.

Los filtros establecidos en esta búsqueda fueron: “Publication years: desde 2022 a 2012”, “Web of Science Categories: Dentistry Oral Surgery Medicine”.

Base de datos	Búsqueda	Num. Artículos sin filtros	Fecha búsqueda	Filtros
PUBMED	periodontitis AND lactobacillus reuteri	55 artículos	22/02/2022	“10 years”
PUBMED	periodontitis AND limosilactobacillus reuteri	55 artículos (los mismos de la otra búsqueda)	22/02/2022	“10 years”
Web of Science	periodontitis AND lactobacillus reuteri	94 artículos	22/02/2022	“Publication years desde 2022 a 2012”, “Web of Science Categories: Dentistry Oral Surgery Medicine”
Web of Science	periodontitis AND limosilactobacillus reuteri	No se ha obtenido ningún resultado	22/02/2022	/

### 6.3 Criterios de elegibilidad

Para elegir los estudios se han utilizados los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

#### - Criterios de inclusión:

- Estudios de los últimos 10 años entre 2012 y 2022.
- Pacientes con enfermedad periodontal diagnosticada.
- Empleo de probióticos con *L. reuteri*.
- Pacientes adultos con edad superior a 18 años.

#### - Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedades sistémicas.
- Pacientes fumadores.
- Mujeres embarazadas.
- Estudios sobre mucositis y periimplantitis.
- Estudios in vitro o en animales.

#### **6.4 Proceso de selección, recopilación y lista de datos**

El trabajo ha sido realizado por dos investigadores (FP, NF), los cuales han trabajado de manera independiente durante la análisis y recopilación de artículos y datos sin conflictos de interés.

Las variables que se tuvieron en cuenta fueron: tipo de paciente, tipo de estudio clínico, forma de administración del probiótico y tiempo de seguimiento; profundidad de la bolsa periodontal (PPD), índice gingival (GI), índice de placa (PI), sangrado al sondaje (BoP), nivel de inserción clínica (CAL) fueron los parámetros clínicos analizados en los estudios incluidos.

#### **6.5 Estudio y valoración del riesgo de sesgo**

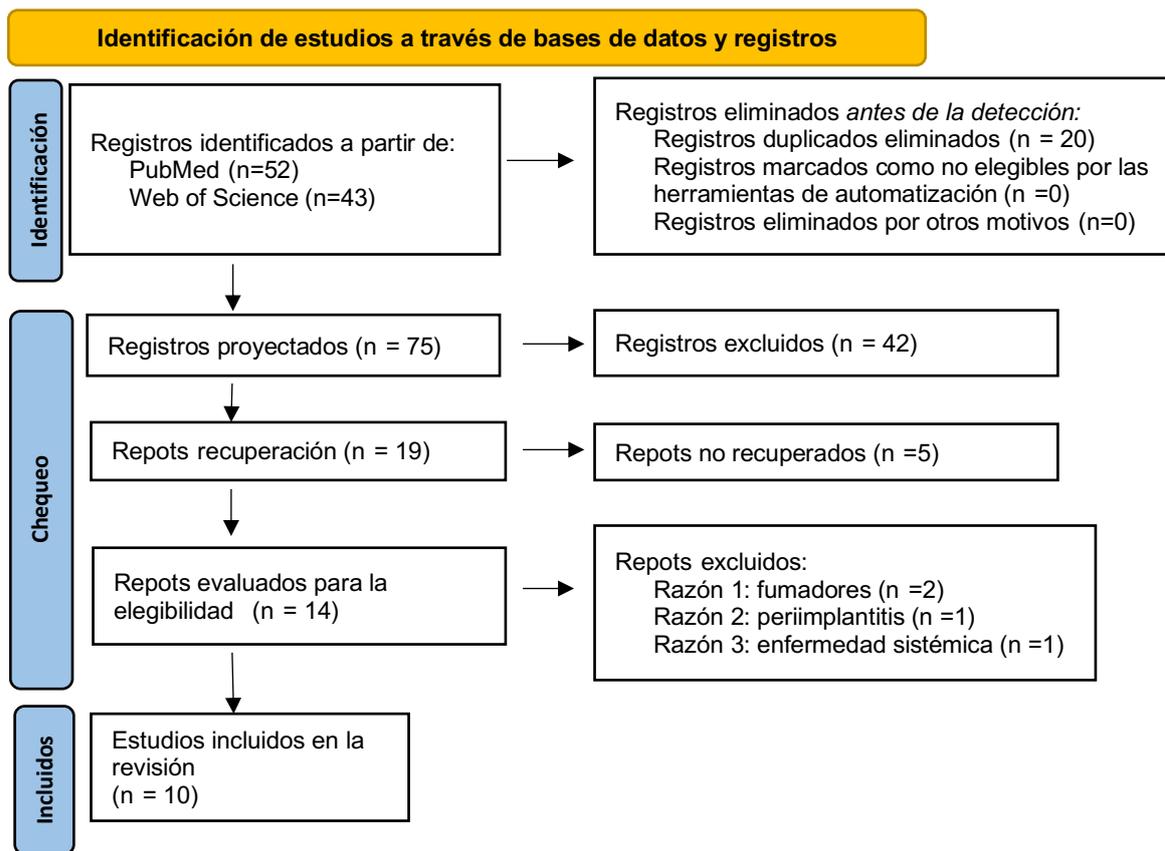
El riesgo de sesgo fue evaluado de forma independiente por los dos investigadores (FP y NF) según la herramienta Cochrane Collaboration versión 5.1.0, 2011 (29).

## **7. RESULTADOS**

### **7.1 Selección de los estudios**

La Figura 2 muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de estudios y los resultados de la búsqueda según las pautas PRISMA.

Después de la aplicación de los filtros, se encontró un total de 95 artículos a través de la búsqueda en las bases de datos (PubMed y Web of Science). Después de eliminar los duplicados (n=20), el resto de los estudios se examinaron por título y resumen (n=75). De estos fueron eliminados 42, la mayoría fueron excluidos por ser estudios en animales/vitro (n=22), otros no eran estudios clínicos controlados aleatorizados (n=9) y el resto fueron excluidos por no cumplir con el objetivo de esta revisión (n=11); los estudios restantes se seleccionaron para revisión de texto completo (n=19) y 5 se excluyeron porque no tenían texto libre. Dos fueron excluidos porque describían estudios con pacientes fumadores, un artículo trataba de periimplantitis, un artículo incluía pacientes con enfermedades sistémicas (diabetes). Finalmente, un total de 10 estudios fueron incluidos en la revisión.



**Figura 2:** Diagrama de flujo PRISMA.

## 7.2 Características de los estudios revisados

Los 10 estudios incluidos en la revisión eran ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), publicados entre los años 2012 y 2022. Un total de 329 pacientes participaron en los estudios, 124 mujeres y 148 hombres. Solo dos estudios (30,31) no especificaron la relación M:H. Los pacientes analizados eran todos adultos sanos sin enfermedades sistémicas y con periodontitis, con un rango de edad entre 18 y 83 años.

En 8 estudios (30–37) la muestra de pacientes fue dividida en dos grupos de estudio: un grupo control (RAR + administración de placebo) y un grupo test (RAR + administración de *L. reuteri*). En el estudio de Teughels y cols. (38), el grupo test recibió RAR + probiótico como los demás, pero el grupo control solo RAR. Solo en un estudio (39) los grupos de estudio fueron tres: G1 (grupo control, administración de placebo), G2 (grupo test, con una sola aplicación local de *L. reuteri* al día) y G3 (grupo test, con varias aplicaciones locales de *L. reuteri* al día).

La forma de administración del *L. reuteri* fue diferente. Dos estudios (31,32) lo administraron en forma de tableta una vez al día, por la noche, después del cepillado de dientes y otro estudio (33) administró una tableta de succión dos veces al día, una por la mañana y una por la noche, después de cepillado de los dientes. Seis estudios (30,34–38) lo administraron en forma de pastilla dos veces al día, después del cepillado dental. Un solo estudio (39) lo administró en forma de polvo de flujo libre de aplicación local subgingivalmente, una y varias veces al día a los pacientes del grupo test por el investigador del estudio.

La duración del seguimiento de los estudios fue de 1,3,6,12 meses. El seguimiento de 1 mes fue llevado a cabo en dos estudios (31,33). Dos estudios (32,38) siguieron la muestra durante 3 meses, tres estudios (30,36,39) lo hicieron durante 6 meses y otros tres estudios (34,35,37) lo hicieron durante 12 meses.

Debido a la amplia variedad y heterogeneidad de las variables evaluadas en los ensayos clínicos, decidimos analizar solamente las variables comunes en los 10 estudios con el fin de poderlos comparar. En los estudios incluidos se estudiaron los cambios en el sangrado al sondaje (BoP), la profundidad de la bolsa periodontal (PPD), el índice de placa (PI), el índice gingival (GI) y el nivel de inserción clínica (CAL). Dos estudios (32,33) no analizaron BoP, un estudio (35) no analizó PI y GI, tres estudios (30,31,36) no analizaron GI y CAL no fue analizada en un estudio (31).

Todas las características de los estudios incluidos están resumidas en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Características de los estudios incluidos.

Autor/Año	Tipo de estudio	Muestra				Grupos de estudio		Forma de administración <i>L. Reuteri</i>	Duración total del seguimiento (meses)	Variables
		Tamaño	M/H	Edad media	Range	Control	Test			
Jebin A. y cols. 2021	ECCA	27	6:24	-	20-60	13	14	Tableta masticable ( <i>L. reuteri</i> UBLRu-87, 0,5 mil millones de UFC) 1 vez/día, durante 1 mes.	3	PI GI PPD CAL <i>L. reuteri</i>
Szkaradkiewicz A. y cols. 2014	ECCA	38	20:18	-	31-46	14	24	Tableta de succión ( <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289, Prodentis, 10 <sup>9</sup> UFC). 2 veces/día, durante 2 semanas.	1	PI GI PPD CAL SBI
Grusovin M. y cols. 2019	ECCA	20	12:8	-	31-71	10	10	Pastilla Reuterin OS® ( <i>L. reuteri</i> DSM 17938 y PTA 5389) 2 veces/día, durante 3 meses.	12	PPD CAL BoP
Ince G. y cols. 2015	ECCA	30	13:17	41 ± 3.17 (Test) y 42.20±2.78 (Control)	35-50	15	15	Pastilla ( <i>L. reuteri</i> ) 2 veces/día, durante 3 semanas.	12	PI GI PPD CAL BoP
Kumar V. y cols. 2021	ECCA	45	24:21	42,87 ±3,42 (Control); 41,79±2,37 (G2); 39,74±2,97 (G3)	18-65	15 (G1)	15 (G2) + 15 (G3)	Polvo de flujo libre de aplicación local subgingival ( <i>L. reuteri</i> , 5,9 mil millones de UFC por gramo). G2: 1 vez/día (P) durante 1 semana; G3: 3 veces/día (PPP) durante 1,2,4 semanas.	6	PI GI PPD CAL BoP
Laleman I. y cols. 2019	ECCA	39	12:27	58 ±12 (Test) y 58 ±13 (Control)	34-83	19	20	Pastilla ( <i>L. reuteri</i> DSM 17938 y ATCC PTA5289, 2 x 10 <sup>8</sup> UFC, BioGaia). 2 veces/día, durante 3 meses.	6	PPD REC CAL PI BoP
Pelekos G. y cols. 2019	ECCA	41	NE	52.3 ± 10.5 (55.0) (Test)	> 18	20	21	Pastilla ( <i>L. reuteri</i> DSM17938 y ATCC PTA5289 2 x 10 <sup>8</sup> CFU, Prodentis, BioGaia, Suecia). 2 veces/día, durante 28 días.	6	PI PPD CAL BoP
Tekce M. y cols. 2015	ECCA	40	22:18	43±5,01 (Test) y 41,40±8,86 (Control)	35-50	20	20	Pastilla ( <i>L. reuteri</i> Prodentis, BioGaia, Suecia). 2 veces/día, durante 3 semanas.	12	PI GI PPD CAL BoP
Teughels W. y cols. 2013	ECCA	30	15:15	46,60±4,47 (Test) y 45,73±6,24 (Control)	≥ 35	15	15	Pastilla ( <i>L. reuteri</i> DSM17938 y ATCC PTA5289 2 x 1x10 <sup>8</sup> UFC) 2 veces/día, durante 3 meses.	3	PI GI PPD CAL REC BoP
Vicario M. y cols. 2013	ECCA	19	NE	58 (Test) y 53,8 (Control)	44-64	9	10	Tableta Gum PerioBalance® ( <i>L. reuteri</i> Prodentis ATCC 55730 y ATCCPTA 5289, 2 x10 <sup>8</sup> UFC). 1 vez/día, durante 30 días.	1	PI PPD BoP

**Leyenda:**

- BoP = sangrado al sondaje (del inglés "bleeding on probing")
- CAL = nivel de inserción clínica (del inglés "clinical attachment level")
- ECCA = ensayo clínico controlado aleatorizado
- GI = índice gingival (del inglés "gingival index")
- H = hombre
- M = mujer
- NE = no evaluable

- PI = índice de placa (del inglés “plaque index”)
- PPD = profundidad de la bolsa periodontal (del inglés “probing pockets depth”)
- REC = recesión gingival (del inglés “gingival recession”)
- SBI = índice de sangrado del surco (del inglés “sulcus bleeding index”)
- UFC = unidades formadoras de colonias

### 7.3 Riesgo de sesgo en los estudios

Todos los estudios incluidos en la revisión han sido evaluados según la herramienta Cochrane Collaboration (29) y la figura 3 resume el análisis.

En general, los estudios se consideraron de bajo riesgo de sesgo si el ensayo tiene un bajo riesgo de sesgo en todos los dominios; medio riesgo de sesgo si el ensayo plantea algunas dudas en al menos un dominio para este resultado y alto riesgo de sesgo si se considera que el estudio tiene un alto riesgo de sesgo en al menos un dominio o si tiene algunas dudas en múltiples dominios. Seis de diez estudios (30–34,39) han sido clasificados de bajo riesgo de sesgo, dos (37,38) de medio riesgo de sesgo y otros dos estudios (35,36) de alto riesgo de sesgo.

La figura 4 muestra el juicio de la revisión de los autores sobre las otras características de riesgo de sesgo analizadas como porcentajes en todos los estudios incluidos. Todos los estudios especifican los criterios de inclusión, el cegamiento del paciente, la intervención asignada al grupo test, el tamaño de la muestra, el análisis estadístico, el tipo de estudio, el método de evaluación y la administración del placebo.

Un 90% de los estudios realiza la aleatorización del ensayo y el ocultamiento de la asignación de la intervención (30–32,34–39), mientras un 10% no indicó el proceso de aleatorización del estudio (33).

Un 70% cegó el operador (30–32,34,35,37,39), un 10% no describe el proceso de cegamiento (33), mientras un 30% cegó a los examinadores (30,38,39).

Un 80% de los estudios especificó el abandono del estudio por parte del paciente (30–34,37–39).

Un 40% describe la metodología con la cual se calibra al examinador (30,31,38,39), mientras un 40% muestra resultados ambiguos (32–35).

Un 70% de los estudios demostró la reproducción de datos fielmente (30–35,37–39) y un 20% no los reportó claramente (37,38).

Un 70% de los estudios reportó una exhaustiva validación de la medición (30–35,39) y un 30% no lo hizo de manera clara (36–38).

En un 60% de los estudios los pacientes cumplieron con el protocolo (30–34,39) y un 20% no lo especificó (35,36).

	Jebin et al. 2021	Szkaradkiewicz et al. 2014	Grusovin et al. 2019	Ince et al. 2015	Kumar et al. 2021	Laleman et al. 2019	Pelekos et al. 2019	Tekce et al. 2015	Teughels et al. 2013	Vicario et al. 2013	SUMMARY BY DOMAIN
Randomization process	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	●
Deviations from intended interventions	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	●
Missing outcome data	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	●
Measurement of the outcome	+	+	+	+	+	?	+	?	?	+	●
Selections of the reported result	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	●
<b>SUMMARY BY AUTHOR</b>	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

Figura 3. Riesgo de sesgo según el sistema Cochrane.

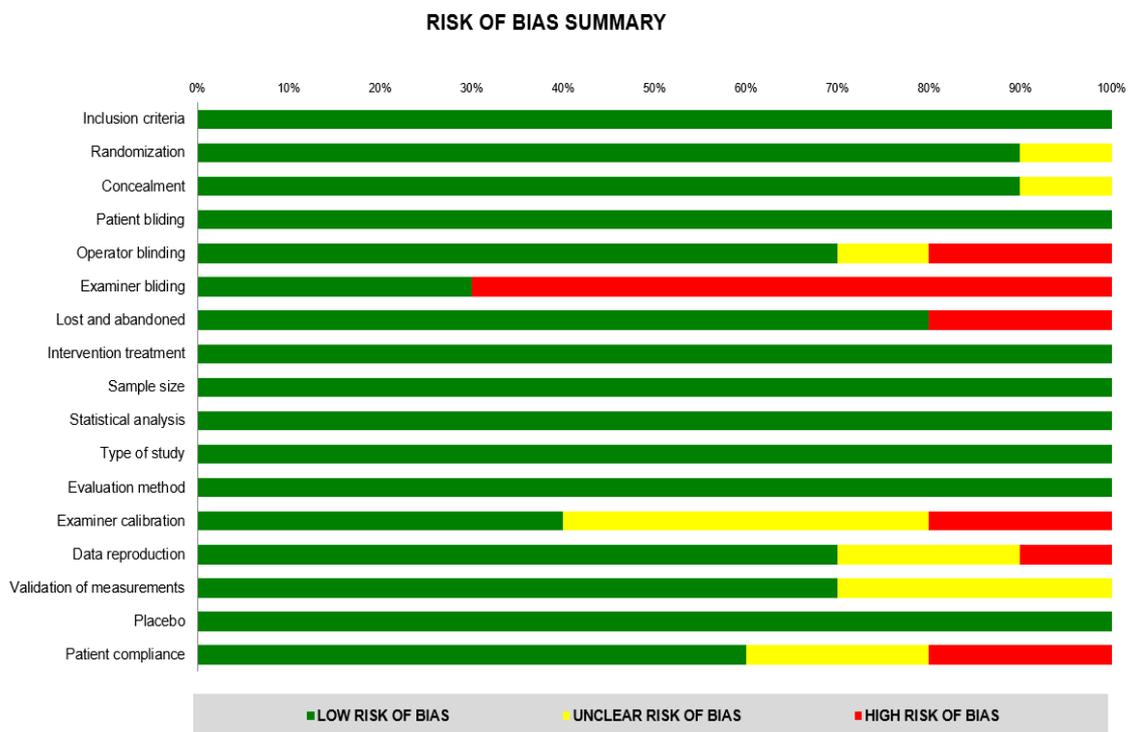


Figura 4. Resumen del riesgo de sesgo.

#### 7.4 Resultados de estudios individuales

Se analizaron las variables comunes de los estudios que se han descrito con anterioridad. En la tabla 2 se indican los datos obtenidos en cada estudio, al inicio y al final del tratamiento, para las variables consideradas.

Resultados estadísticamente significativos ( $p \leq 0.05$ ) en los cambios en las variables GI, PI, PPD y CAL fueron obtenidos en el estudio de Jebin y cols. (32), en el cual después de 3 meses de tratamiento los parámetros clínicos se redujeron en mayor medida en el grupo test, en comparación con el grupo control. En los grupos test y control, la reducción en PPD se detectó en 1.66 mm y 0.84 mm, las ganancias de CAL fueron de 1.02 mm y 0.66 mm, respectivamente, los índices de placa fueron 0.74 para el grupo test y 0.51 para el grupo control, los índices gingivales fueron 0.86 para el grupo test y 0.54 para el grupo control.

Se observaron resultados estadísticamente significativos ( $p \leq 0.05$ ) en los valores de PPD y CAL entre los dos grupos después de un mes de tratamiento en el estudio de Szkaradkiewicz y cols. (33). En particular se vio que solo 18 de los 24 pacientes del grupo test obtuvieron mejorías; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de GI y PI.

Se observaron resultados similares en el estudio de Grusovin y cols. (35) con respecto a los valores de CAL y PPD. La PPD se redujo de forma estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) a los 12 meses en comparación con el valor inicial dentro de cada grupo, y de forma estadísticamente mayor en el grupo test, mientras la CAL mejoró en ambos grupos y fue estadísticamente mejor en el grupo test solo a los 6 meses ( $p < 0.05$ ) y no a los 12 meses. Con respecto al BoP, se vio que fue estadísticamente significativa dentro de cada grupo ( $p < 0.05$ ) y se encontraron diferencias entre grupos en % de BoP solo a los 6 meses, favoreciendo al grupo test.

Los resultados obtenidos por Ince y cols. (34) indicaron una significativa reducción de PPD entre los grupos de tratamiento y una ganancia de CAL a los 12 meses de tratamiento. La diferencia entre el valor inicial y el valor al final a los 12 meses de PPD fue de  $1.70 \pm 0.31$  para el grupo test y  $0.55 \pm 0.26$  para el grupo control y entre estos dos valores hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) a favor del grupo test. Los valores de CAL para ambos grupos, test y control, fueron respectivamente  $1.39 \pm 0.26$  y  $0.43 \pm 0.24$ . Las

variables PI, GI y BoP fueron más bajos en el grupo test en comparación con el grupo control ( $p < 0.05$ ).

En el estudio de Kumar y cols. (39), a los 6 meses, las comparaciones de los valores de PPD, CAL no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos (G1: control; G2: RAR+P; G3: RAR+PPP) en ningún intervalo de tiempo de seguimiento ( $p > 0.05$ ), aunque se observó una reducción de la PPD y una ganancia de CAL al final del periodo de tratamiento en los tres grupos. Sin embargo, las comparaciones inter-grupo de los valores de PI y GI mostraron diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses entre el grupo 1 y el grupo 3 ( $p < 0.05$ ), mientras que para el BoP no se obtuvieron cambios relevantes al final del tratamiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en algunos intervalos de tiempo para los valores registrados de PI: el PI medio fue más bajo en el grupo 3 (RAR+PPP) y más alto en el grupo 2 (RAR+P) a los 3 y 6 meses. Las comparaciones por pares de los valores de PI entre los grupos mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 2 y 3 a los 3 meses ( $p = 0.004$ ) y 6 meses ( $p = 0.029$ ). Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo 1 (RAR+placebo) y el grupo 3 a los 6 meses ( $p=0.031$ ), y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 1 y 2 en ningún intervalo de tiempo. Los valores de GI localizadas mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a los 3 y 6 meses. Las comparaciones por pares de valores de GI entre grupos mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 1 y 3 a 3 meses ( $p = 0.005$ ) y 6 meses ( $p = 0.010$ ). También se observaron diferencias en los valores GI entre los grupos 2 y 3 a 3 meses ( $p=0.041$ ) y 6 meses ( $p=0.032$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores GI del grupo 1 y el grupo 2 en ningún intervalo de tiempo.

En el estudio de Laleman y cols. (36), los valores CAL, PI y BoP no fueron estadísticamente significativos entre los dos grupos, test y control, en ningún intervalo de tiempo del periodo de estudio (6 meses). Con respecto a las diferencias entre grupos, al final del estudio, solo la PPD media fue significativamente menor en el grupo test en comparación con el grupo control ( $p < 0.05$ ).

En el estudio de Pelekos y cols. (30), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ningún punto temporal en ningún parámetro evaluado (CAL, PPD, PI y BoP).

En el estudio de Tekce y cols. (37), todos los valores de las variables PI, GI, BoP, PPD, CAL fueron significativamente ( $p < 0.05$ ) más bajos en el grupo test en comparación con el grupo control en todos los puntos temporales (3, 6, 12 meses).

En las comparaciones inter-grupo del estudio de Vicario y cols. (31), fueron obtenidos resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) en los parámetros PI, BoP y PPD al final del periodo de tratamiento (1 mes). Después de 1 mes de tratamiento, en cuanto a los sitios con PPD de 4-5 mm para el grupo test se mostró una reducción del porcentaje medio de 40.4 y para el grupo control un aumento del porcentaje medio de 45.3. En los sitios con una PPD media para bolsas  $\geq 6$  mm para el grupo test el porcentaje medio disminuyó a 7.5, mientras que para el grupo control fue de 13.4.

Con respecto al estudio de Teughels y cols. (38), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de las variables analizadas (PPD, CAL y BoP) entre los dos grupos de tratamiento. A los 3 meses, la ganancia de CAL ( $p=0.074$ ) fue mayor en el grupo test con respecto al grupo control.

**Tabla 2.** Metodología de los estudios incluidos.

Autor/año	Variable	Grupos de estudio	T0	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	P value (inter-grupo)		
Jebin A. y cols. 2021	GI	GT	1.89±0.26	0.81±0.14	1.02±0.16			p ≤ 0.05		
		GC	1.90±0.27	1.17±0.18	1.36±0.18					
	PI	GT	1.69±0.36	0.79±0.23	0.95±0.19					
		GC	1.80±0.32	1.11±0.12	1.28±0.23					
	PPD	GT	5.27±0.49	4.31±0.52	3.6±0.56					
		GC	5.20±0.40	4.80±0.42	4.35±0.38					
CAL	GT	3.99±0.56	3.43±0.41	2.97±0.35						
	GC	4.17±0.20	3.84±0.23	3.50±0.21						
Szkardkiewicz A. y cols. 2014	GI	GT	1.33±0.29	1.21±0.36				NSS		
		GC	1.36±0.31	1.31±0.27						
	PI	GT	1.61±0.31	1.65±0.26						
		GC	1.64±0.29	1.72±0.34						
	PPD	GT	3.35±0.32	3.06±0.35						
		GC	3.39±0.36	3.34±0.38						
CAL	GT	3.47±0.38	3.16±0.27							
	GC	3.49±0.35	3.56±0.41							
Grusovin M. y cols. 2019	PPD	GT	2.23±0.17		2.05±0.26	1.96±0.36	1.76±0.55	p < 0.05 *NSS		
		GC	2.23±0.18		2.15±0.17	2.15±0.16	1.92±0.39			
	CAL	GT	3.24±0.29		3.06±0.27	2.95±0.39	2.74±0.59*			
		GC	3.24±0.27		3.05±0.29	3.05±0.29	2.74±0.60*			
	BoP	GT	22.42±0.54		16.23±0.54	16.77±0.56	11.10±0.36*			
		GC	22.42±0.45		13.23±0.45	9.57±0.32	10.80±0.37*			
Ince G. y cols. 2015	GI	GT	2.15±0.11		0.69±0.23	0.64±0.27	0.73±0.28	p < 0.05		
		GC	2.11±0.28		1.63±0.47	1.60±0.30	1.73±0.31			
	PI	GT	2.25±0.25		0.65±0.24	0.68±0.22	0.76±0.24			
		GC	2.23±0.24		1.19±0.26	1.26±0.35	1.43±0.26			
	PPD (mm)	GT	5.85±0.54		4.25±0.41	4.04±0.43	4.15±0.44			
		GC	5.57±0.39		4.75±0.48	4.87±0.42	5.01±0.40			
	CAL (mm)	GT	NA		1.08±0.36	1.27±0.24	1.39±0.26			
		GC	NA		0.59±0.32	0.46±0.22	0.43±0.24			
	BoP (%)	GT	88.90±7.66		17.47±4.37	12.93±5.34	11.60±4.35			
		GC	88.65±4.11		22.40±4.36	19.87±5.48	19.00±5.42			
	Kumar V. y cols. 2021	GI	G1	1.88±0.30		1.48±0.20	1.50±0.20			p < 0.05
			G2	1.98±0.18		1.42±0.15	1.45±0.11			
G3			1.93±0.18		1.21±0.15	1.29±0.22				
PI		G1	2.08±0.18		0.52±0.18	0.70±0.40				
		G2	2.10±0.23		0.62±0.19	0.73±0.24				
		G3	2.20±0.43		0.38±0.16	0.46±0.19				
PPD		G1	6.72±0.63		5.03±0.57	5.08±0.50				
		G2	6.78±0.72		4.75±0.49	4.92±0.58				
		G3	6.63±0.75		4.89±0.51	4.91±0.73				
CAL		G1	5.92±0.65		4.68±0.75	4.79±0.90				
		G2	6.27±0.75		4.80±0.61	4.82±0.60				
		G3	6.44±0.79		4.80±0.56	4.88±0.58				
BoP (%)	G1	81.67±19.97		31.67±19.97	43.33±22.09					
	G2	93.33±11.44		23.33±14.84	35.00±22.76					
	G3	92.86±15.28		21.43±19.26	31.21±15.39					
Laleman I. y cols. 2019	PI (%)	GT	36±14		27±10	25±12		NSS		
		GC	50±25		31±11	33±15				
	PPD (mm)	GT	3.09±0.32		2.66±0.21	2.64±0.33				
		GC	3.28±0.39		2.84±0.40	2.92±0.42				
	CAL (mm)	GT	3.58±0.69		3.02±0.98	3.04±1.01				
		GC	3.67±0.69		3.36±0.88	3.49±0.86				
BoP (%)	GT	34±33		20±18	20±20					
	GC	38±14		25±12	27±12					
Pelekos G. y cols. 2019	PI	GT	41.9 ± 23.7		26.5 ± 15.1	22.3 ± 13.7		NSS		
		GC	52.8 ± 24.8		29.7 ± 21.2	23.7 ± 16.7				
	PPD	GT	3.1 ± 0.6		2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.4				
		GC	3.5 ± 1.0		3.0 ± 0.6	2.9 ± 0.6				
	CAL	GT	4.2 ± 1.3		4.0 ± 1.3	4.0 ± 1.3				
		GC	4.9 ± 1.7		4.6 ± 1.6	4.6 ± 1.6				
BoP	GT	59.5 ± 21.3		37.4 ± 20.1	29.6 ± 12.1					
	GC	69.1 ± 27.8		42.2 ± 17.6	36.7 ± 17.1					
Tekce M. y cols. 2015	GI	GT	2.12±0.15		0.76±0.35	0.69±0.37	0.80±0.38	p < 0.05		
		GC	2.12±0.21		1.53±0.48	1.54±0.35	1.66±0.36			
	PI	GT	2.29±0.28		0.60±0.21	0.63±0.24	0.73±0.24			
		GC	2.30±0.41		1.14±0.29	1.23±0.35	1.39±0.28			
	PPD (mm)	GT	5.23±0.68		3.80±0.75	3.38±0.86	3.49±0.87			
		GC	5.36±0.72		4.51±0.71	4.66±0.69	4.80±0.70			
CAL (mm)	GT	NA		1.18±0.36	1.67±0.24	1.39±0.26				
	GC	NA		0.79±0.32	0.66±0.22	0.53±0.24				
BoP (%)	GT	88.90±7.66		16.65±4.21	12.30±4.82	11.05±3.99				
	GC	88.65±4.11		21.85±3.98	19.95±4.88	19.05±4.84				
Teughels W. y cols. 2013	PPD (mm)	GT	4.15±0.71		2.73±0.57			NSS		
		GC	4.32±0.50		2.93±0.40					
	CAL (mm)	GT	4.97±1.01		3.97±0.97					
		GC	4.97±0.61		4.21±0.67					
	BoP (%)	GT	70.70±14.53		15.51±11.92					
		GC	67.53±11.37		16.58±10.54					
Vicario M. y cols. 2013	PI (%)	GT	69.5±16.95	52.5±14.25				p < 0.05		
		GC	62.9±24.21	67.4±16.57						
	PPD 4-5 mm	GT	50.1±17.92	40.4±17.76						
		GC	38.1±16.37	45.3±10.38						
	PPD ≥ 6 mm	GT	12.3±16.13	7.5±11.40						
		GC	13.7±16.42	13.4±13.31						
BoP (%)	GT	55.3±16.39	29.3±15.04							
	GC	40.0±23.36	47.0±17.43							

**Leyenda:**

- G1 = grupo SRP + placebo
- G2 = grupo SRP + una administración de probiótico al día
- G3 = grupo SRP + tres administraciones de probiótico al día
- GC = grupo control
- GT = grupo test
- NA = No disponible (del inglés "not available")
- NSS = No estadísticamente significativo (del inglés "not statistically significant")
- T0 = tiempo 0

## 8. DISCUSIÓN

La aplicación potencial de los probióticos en la salud oral ha atraído recientemente la atención de numerosos grupos de investigación. Aunque se ha investigado poco sobre este tema, los resultados sugieren que los *Lactobacillus*, en particular el *Lactobacillus reuteri*, pueden utilizarse para tratar algunas infecciones orales, como la enfermedad periodontal.

Esta revisión sistemática resume los datos actualmente disponibles y más actualizados sobre los posibles beneficios clínicos del *Lactobacillus reuteri*, como coadyuvante al tratamiento no quirúrgico convencional de la periodontitis, en términos de ganancia de CAL, cambios en el BoP, reducción de PPD, PI y GI.

La mayoría de los estudios incluidos han tenido un riesgo de sesgo bajo y comparten características parecidas: no hay pacientes fumadores o con enfermedades sistémicas y siguen un protocolo de tratamiento con administración de placebo en un grupo control y de *L. reuteri* en un grupo test, realizando el raspado y alisado radicular a todos los participantes.

Los resultados encontrados son heterogéneos, ya que no existe un protocolo universal seguido por los clínicos. Las diferencias entre los estudios se encuentran en la pauta, la forma de administración, la cepa utilizada y el tiempo del tratamiento. La mayoría de los estudios fueron en un periodo de 3 meses de tratamiento y, en general, demostraron que el consumo de *L. reuteri* junto con el RAR facilitó una mejora en parámetros clínicos (PI, GI, PPD, CAL).

El estudio de Jebin y cols. (32) demostró que el consumo de *L. reuteri* junto con el RAR facilitó una mejora en parámetros clínicos (PI, GI, PPD, CAL) en comparación con el RAR solo en un periodo de 3 meses de tratamiento. El *L. reuteri* fue administrado en forma de tableta masticable (*L. reuteri* UBLRu-87; 0,5 mil millones de UFC, Unique Biotech Ltd, Hyderabad, India) a los pacientes del grupo test por el coordinador del estudio y se les indicó que consumieran la tableta masticable probiótica una vez al día (por la noche) después del cepillado de dientes durante un mes desde el inicio del RAR, mientras que el grupo de control sólo recibió RAR.

Resultados favorables con la administración de una única dosis al día se obtuvieron también en el estudio de Vicario y cols. (31), durante un período total de un mes de tratamiento. Los pacientes tomaron la tableta por la noche después de cepillarse los dientes, para para que los probióticos se extiendan por la

cavidad bucal y se adhieran a las distintas superficies bucales. Este estudio utilizó el producto Gum PerioBalance® (Sunstar, Suiza), el primer probiótico formulado específicamente para combatir la enfermedad periodontal que contiene una combinación de dos cepas de *Lactobacillus reuteri* (ATCC 55730 y ATCCPTA 5289) seleccionadas específicamente por sus propiedades sinérgicas en la lucha contra los periodontopatógenos. Cada comprimido contiene al menos  $2 \times 10^8$  UFC de células vivas de *L. reuteri* Prodentis. El consumo de un mes de probióticos mostró una variación significativa en el porcentaje de sitios con 4-5 mm y  $\geq 6$  mm de PPD, lo que apoyó al grupo probiótico y una mejora en los parámetros clínicos PI y BoP. A partir de estos resultados, se puede postular que los probióticos podrían ser un adyuvante útil para la terapia periodontal no quirúrgica de bolsas  $\geq 4$  mm en pacientes con periodontitis crónica. Los datos indicaron que la terapia experimental con probióticos resultó en mejoras clínicamente significativas a corto plazo en los parámetros clínicos de la enfermedad periodontal.

Otro estudio a corto plazo fue de Szkaradkiewicz y cols. (33), en el cual durante 1 mes de tratamiento se administró a los pacientes la cepa de *L. reuteri* en forma de tableta de succión (*L. reuteri* ATCC PTA 5289;  $10^8$  UFC, Prodentis) dos veces diariamente, después del cepillado de los dientes. Los resultados obtenidos en el estudio indican que la aplicación del tratamiento oral con *L. reuteri* induce en la mayoría de los pacientes con periodontitis crónica una mejora de los parámetros clínicos PPD y CAL, pero no para los parámetros GI y PI.

Una reducción estadísticamente significativa de la PPD, en comparación con las pastillas placebo, se consiguió también en el estudio de Laleman y cols. (36) después de 6 meses totales de tratamiento. En este estudio fue administrada una pastilla que contenía dos cepas de *L. reuteri* (DSM 17938 y ATCC PTA5289,  $2 \times 10^8$  UFC, BioGaia) dos veces al día después del cepillado dental, que fue útil para disminuir la PPD pero no para mejorar los otros parámetros clínicos evaluados (PI, CAL y BoP).

Por lo contrario, el protocolo innovador utilizado por Kumar y cols. (39) dio resultados diferentes. El probiótico se proporcionó en forma de polvo de flujo libre (5900 millones de UFC de *L. reuteri* por gramo), para aplicarlo localmente en las bolsas periodontales de los pacientes en las visitas de seguimiento por parte de

un investigador durante 6 meses de tratamiento. El presente estudio fue conceptualizado para estudiar la terapia de reemplazo de probióticos en las bolsas periodontales. Dentro de sus limitaciones, los resultados de este estudio muestran que la aplicación incremental de 3 veces de *L. reuteri* como probiótico condujo a mejoras en los parámetros clínicos de PI y GI, pero mostraron un apoyo débil para el papel complementario de *L. reuteri* en la reducción de PPD.

Los resultados del meta-análisis de HU y cols. (40), mostraron que los probióticos *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus brevis*, como adyuvantes en el RAR proporcionaron un beneficio clínico significativo en la reducción de la PPD, la ganancia de CAL, la reducción de BoP y el GI a corto plazo, en comparación con los grupos de control. Estos efectos beneficiosos de los probióticos se mantuvieron estables durante al menos 3 meses (reducción de la PPD, aumento de la CAL, reducción de la BoP), pero estos efectos beneficiosos no pudieron ser favorables a los 6 meses de seguimiento.

Sin embargo, hay algunos estudios (34,37) en esta revisión sistemática que lograron resultados positivos durante un periodo de seguimiento más largo. Se utilizaron pastillas probióticas *L. reuteri* con el mismo protocolo de aplicación: dos veces al día durante un periodo de 12 meses. Estos dos estudios obtuvieron mejoras significativas en comparación con los controles en los valores de GI, PI, PPD, CAL y BoP durante un periodo de tratamiento más largo.

Estas observaciones positivas fueron conmensurables con la literatura (41) que reveló una reducción estadísticamente significativa de la PPD tras el uso de probióticos. La revisión sistemática y meta-análisis de Mishra y cols. (41) compara varios tipos de probióticos: *Lactobacillus reuteri*, utilizado como probiótico ya sea principalmente solo o en combinación con *Lactobacillus salivarius* / *acidophilous*; *Lactobacillus brevis*; *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium*. Con el uso de los probióticos se obtuvo suficiente heterogeneidad en la reducción de PPD y la ganancia de CAL entre los estudios, aunque los resultados generales indicaron que los probióticos adyuvantes pueden conducir a ventajas suplementarias de la ganancia de CAL en pacientes con periodontitis crónica. Casi todos los estudios incluidos demostraron una ventaja adicional del uso de probióticos con RAR pero, al mismo tiempo, debemos considerar ciertas variables al interpretar estos

resultados favorables: la forma de los fármacos probióticos, su composición, dosificación, frecuencia de uso y el período de seguimiento no están estandarizados entre los ECCA. Además, es bien conocido que la administración local de fármacos en la enfermedad periodontal ha mostrado resultados prometedores, por lo que la administración de probióticos por la misma vía podría haber tenido un mejor resultado. A partir de los estudios incluidos, no se pudo recomendar una dosificación umbral para los probióticos ni un período de seguimiento específico como práctica estándar durante la administración de probióticos adyuvantes (41).

Sin embargo, hay algunos estudios en esta revisión sistemática (30,38) que demuestran que el uso complementario de los probióticos al RAR no mostró ninguna eficacia clínica adicional en comparación con el RAR solo en el tratamiento de la periodontitis.

Estas discrepancias en los resultados pueden deberse a diferencias en el diseño del estudio, el protocolo de inicio de la terapia con probióticos después del RAR, el uso de clorhexidina durante el RAR; la entrega del probiótico en forma de pastillas o otras diferentes forma de administración y diferencias en la profundidad inicial de la bolsa y los períodos de evaluación (41).

Los resultados de Teughels y cols. (38) son contradictorios y no muestran ninguna ventaja de los probióticos en cuanto a los cambios en PPD, CAL y BoP a los 3 meses de tratamiento. Las variaciones en la población estudiada, los sistemas de administración de probióticos, la dosis y la frecuencia pueden ser las razones de estas observaciones discutibles. En su estudio, inmediatamente después de la desinfección bucal completa, se utilizaron pastillas de *L. reuteri* durante 3 meses, 2 veces al día. (*L. reuteri* DSM17938 y ATCC PTA 5289; 2 x 1x10<sup>8</sup> UFC, Prodentis; BioGaia, Suecia), chupando una pastilla por la mañana y una por la noche, después de cepillado de los dientes.

Este estudio se puede comparar con el estudio de Pelekos y cols. (30) que, aunque duró más tiempo, obtuvo los mismos resultados en cuanto a los parámetros clínicos PI, PPD, CAL y BoP. El protocolo de administración y la forma de presentación del *L. reuteri* fueron los mismos, pero los pacientes del grupo test tomaron las pastillas probióticas durante un periodo total de

tratamiento de 6 meses, sin obtener ninguna ventaja clínica de los parámetros evaluados.

Para comparar más especies de probióticos, en la revisión sistemática y meta-análisis de Matsubara y cols. (42) se analizan *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Streptococcus oralis*, *S. uberis* y *S. rattus*. Los organismos se administraron por vía oral en forma de pastillas, comprimidos, bolsitas o como suspensiones en aceite de soja desde los cuatro días hasta los 3 meses. Se obtuvo una reducción significativa de la PPD en toda la boca tras la administración de dos cepas de *L. reuteri* (DSM17938 y ATCC PTA5289), así como una ganancia significativa de CAL tras 3 meses de seguimiento, en lesiones con bolsas de moderadas a profundas. El PI y el BoP no muestran ninguna diferencia entre el grupo control y el grupo test con administración de *L. rhamnosus*. La realización del RAR antes de la administración de *L. brevis* pudo reducir significativamente el PPD, GI, PI y CAL tras 2 meses de seguimiento. Se obtuvo una reducción significativa de la BoP, pero no de la PPD, tras la aplicación de *L. salivarius* WB21 con aceite de soja en comparación con el placebo. El presente meta-análisis indicó los efectos clínicos del RAR con probióticos a los 3 meses de seguimiento. Sin embargo, a los 6 meses seguimiento no hubo cambios significativos en la PPD, la BOP y la ganancia de CAL. Aunque Morales y cols. (43) informaron que los efectos beneficiosos de los probióticos se mantenían al año cuando se administraba *Lactobacillus rhamnosus* dos veces al día durante 3 meses, no pudiendo realizar un análisis más largo debido a la falta de datos para más de 6 meses. Una de las razones puede ser la diferente duración de la terapia con probióticos; la mayoría de los estudios administraron probióticos durante un periodo máximo de 1 mes. Además, la dosis de probióticos también puede afectar a los resultados de la terapia.

Ng y cols. (44) en su revisión sistemática y meta-análisis estudió el *Bifidobacterium* y mostró que no tenían ningún beneficio adicional para el cambio porcentual del número total de sitios más profundos (>5 mm, >6 mm, >7 mm) antes y después de la terapia. No se observaron diferencias significativas en la reducción de la profundidad media de las PPD a los 3 y 6 meses.

Dentro de sus límites, esta revisión sistemática sugiere que la administración del probiótico *L. reuteri* en comprimidos durante un periodo

máximo de 3 meses otorga mejorías en los parámetros sobra citados. De toda forma, no existiendo un protocolo universal para este tipo de tratamiento y notando que hay un empeoramiento de tales parámetros clínicos pasados 12 meses, se necesitarán más estudios con un mayor numero de pacientes, un tiempo de seguimiento más largo y una administración del comprimido durante un periodo superior a los 3 meses para poder valorar el potencial efecto a largo plazo de *L.reuteri* como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis.

## 9. CONCLUSIONES

Según la revisión sistemática, se puede llegar a las siguientes conclusiones:

- Se encontraron resultados heterogéneos ya que no existe un protocolo universal seguido por los clínicos. No obstante, la mayoría de los estudios analizados coinciden en que el probiótico *Lactobacillus reuteri* se puede emplear como coadyuvante en el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis.
- *Lactobacillus reuteri* empleado como terapia adicional al RAR en el tratamiento de la periodontitis se demostró eficaz por los parámetros de PPD, GI y PI. Sin embargo, no se obtuvieron resultados claros por lo que concierne la CAL y no se obtuvieron mejorías en cuanto a BoP.
- La forma de administración más habitual de *L.reuteri* que ha demostrado ser eficaz para la periodontitis es en comprimidos.
- Los mejores resultados de *L. reuteri* se han obtenido durante un seguimiento periodontal de 3 meses.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Kuriyama T, Lewis MAO, Williams DW. Infections of the Oral and Maxillofacial Region. In: Andersson Lars KKEPAM, editor. Oral and Maxillofacial Surgery. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. p. 468–71.
2. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. In: Journal of Clinical Periodontology. Blackwell Munksgaard; 2018. p. S162–70.
3. Mulhall H, Huck O, Amar S. Porphyromonas gingivalis, a long-range pathogen: Systemic impact and therapeutic implications. Microorganisms. 2020 Jun 1;8(6):1–15.
4. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Vol. 3, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2017.
5. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. Journal of Clinical Periodontology. 2018 Jun 1;45:S9–16.
6. Raff A, Hunt LC. Probiotics for Periodontal Health: A Review of the Literature. The Journal of Dental Hygiene. 2012;86(2):71–81.
7. Han N, Jia L, Guo L, Su Y, Luo Z, Du J, et al. Balanced oral pathogenic bacteria and probiotics promoted wound healing via maintaining mesenchymal stem cell homeostasis. Stem Cell Research and Therapy. 2020 Feb 14;11(1).
8. Mahasneh SA, Mahasneh AM. Probiotics: A promising role in dental health. Vol. 5, Dentistry Journal. MDPI AG; 2017.
9. Cavalier-Smith T. Cell evolution and Earth history: Stasis and revolution. Vol. 361, Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. Royal Society; 2006. p. 969–1006.
10. Cole GB, Bateman TJ, Moraes TF. The surface lipoproteins of gram-negative bacteria: Protectors and foragers in harsh environments. Vol. 296, Journal of Biological Chemistry. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc.; 2021.
11. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent Jr. RL. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1998;25:134–44.

12. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal Infections. In: Lindhe Jan LNP, KT, editor. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008. p. 231–45.
13. Feres M, Cortelli SC, Figueiredo LC, Haffajee A, Socransky SS. Microbiological basis for periodontal therapy. *Journal of applied oral science*. 2004;12(4):255–6.
14. Farias BC, Souza PRE, Ferreira B, Melo RSA, Machado FB, Gusmão ES, et al. Occurrence of periodontal pathogens among patients with chronic periodontitis. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2012 Jul;43(3):909–16.
15. Martin-Cabezas 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. *Journal of Clinical Periodontology*. 2016 Jun 1;43(6):520–30.
16. Ishikawa KH, Bueno MR, Kawamoto D, Simionato MRL, Mayer MPA. Lactobacilli postbiotics reduce biofilm formation and alter transcription of virulence genes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Molecular Oral Microbiology*. 2021 Feb 1;36(1):92–102.
17. Bhuvaneshwari Birla Bose. Probiotics - Promotes Periodontal Health? - An Insight. *International Journal of Dental Sciences and Research*. 2013;1:67–70.
18. Mohanty R, Nazareth B, Shrivastava N. The potential role of probiotics in periodontal health. *RSBO*. 2012;9(1):85–8.
19. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. Vol. 100, *Journal of Applied Microbiology*. 2006. p. 1171–85.
20. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. Vol. 9, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
21. Lukic J, Chen V, Strahinic I, Begovic J, Lev-Tov H, Davis SC, et al. Probiotics or pro-healers: the role of beneficial bacteria in tissue repair. *Wound Repair and Regeneration*. 2017 Nov 1;25(6):912–22.
22. Ho SN, Acharya A, Sidharthan S, Li KY, Leung WK, McGrath C, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical, Immunological, and Microbiological Shift in Periodontitis After Nonsurgical Periodontal Therapy

- With Adjunctive Use of Probiotics. Vol. 20, Journal of Evidence-Based Dental Practice. Mosby Inc.; 2020.
23. Reuter G. Das Vorkommen von Laktobazillen in Lebensmitteln und ihr Verhalten im menschlichen Intestinaltrakt. *Zbl Bakt Orig.* 1965;197:468–87.
  24. Kandler O, Stetter KO, Köhl R. *Lactobacillus reuteri* sp. nov., a New Species of Heterofermentative Lactobacilli. *Zentralblatt Für Bakteriologie: I Abt Originale C: Allgemeine, Angewandte Und Ökologische Mikrobiologie* . 1980;1(3):264–9.
  25. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* beijerinck 1901, and union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 2020;70(4):2782–858.
  26. Santos TA, Scorzoni L, Correia R, Junqueira JC, Anbinder AL. Interaction between *Lactobacillus reuteri* and periodontopathogenic bacteria using in vitro and in vivo (*G. mellonella*) approaches. *Pathogens and Disease.* 2020 Nov 1;78(8).
  27. Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, Ildico Hirsch-Ernst K, Kearney J, Knutsen HK, et al. Orodispersible lozenges containing a combination of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289 and normal gum function: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal.* 2020 Mar 1;18(3).
  28. Yepes-Nuñez JJ. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2021.
  29. Higgins JPT, Green S (Sally E, Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Wiley-Blackwell; 2008. 649 p.
  30. Pelekos G, Ho SN, Acharya A, Leung WK, McGrath C. A double-blind, parallel-arm, placebo-controlled and randomized clinical trial of the effectiveness of probiotics as an adjunct in periodontal care. *Journal of Clinical Periodontology.* 2019 Dec 1;46(12):1217–27.
  31. Vicario M, Santos A, Violant D, Nart J, Giner L. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: A

- preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2013 May;71(3–4):813–9.
32. Jebin A, Nisha K, Padmanabhan S. Oral microbial shift following 1-month supplementation of probiotic chewable tablets containing *Lactobacillus reuteri* UBLRu-87 as an adjunct to phase 1 periodontal therapy in chronic periodontitis patients: A randomized controlled clinical trial. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2021;12(2):121–7.
  33. 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. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2014 Dec 1;62(6):495–500.
  34. İnce G, Gürsoy H, İpçi ŞD, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S. Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis . *Journal of Periodontology*. 2015 Jun;86(6):746–54.
  35. Grusovin MG, Bossini S, Calza S, Cappa V, Garzetti G, Scotti E, et al. 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. *Clinical Oral Investigations*. 2020 Jun 1;24(6):2015–24.
  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. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020 Jan 1;47(1):43–53.
  37. Tekce M, Ince G, Gursoy H, Dirikan İpci S, Cakar G, Kadir T, et al. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: A 1-year follow-up study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015 Apr 1;42(4):363–72.
  38. 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. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013 Nov;40(11):1025–35.
  39. Kumar V, Singhal R, Rastogi P, Lal N, Pandey S, Mahdi AA. Localized probiotic-guided pocket recolonization in the treatment of chronic

- periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontal and Implant Science*. 2021;51:1–14.
40. Hu D, Zhong T, Dai Q. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to scaling and root planning in the management of periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails. Vol. 21, *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. Mosby Inc.; 2021.
  41. Mishra S, Misra SR, Panda S, Mohanty N, Manfredi B, Parrini M, et al. Role of probiotics in adjunct to non-surgical periodontal therapy in patients with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021 Mar 1;35(2):67–78.
  42. Matsubara VH, Bandara HMHN, Ishikawa KH, Mayer MPA, Samaranayake LP. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. Vol. 14, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 643–55.
  43. Morales A, Carvajal P, Silva N, Hernandez M, Godoy C, Rodriguez G, et al. Clinical Effects of *Lactobacillus rhamnosus* in Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial With 1-Year Follow-Up . *Journal of Periodontology*. 2016 Aug;87(8):944–52.
  44. Ng E, Tay JRH, Saffari SE, Lim LP, Chung KM, Ong MMA. Adjunctive probiotics after periodontal debridement versus placebo: a systematic review and meta-analysis. Vol. 80, *Acta Odontologica Scandinavica*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 81–90.

## 11. ANEXOS

### 1. Artículo científico

#### **Evaluación de la eficacia del probiótico *Lactobacillus reuteri* como terapia complementaria en el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis: una revisión sistemática.**

Francesca Priami, Nicla Flacco

Universidad Europea de Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud.

Departamento de Odontología

*Correspondencia:*

*Paseo Alameda, 7*

*46010 – Valencia, Spain*

*Email: francescapriami21@gmail.com*

### **Resumen**

*Introducción:* La aplicación potencial de los probióticos en la salud oral ha atraído recientemente la atención de numerosos grupos de investigación. El *Lactobacillus reuteri* puede inhibir el crecimiento de los periodontopatógenos y por lo tanto utilizarse para tratar las infecciones orales, como la enfermedad periodontal. El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión sistemática para evaluar el empleo del probiótico *Lactobacillus reuteri* como terapia complementaria en el tratamiento no quirúrgico periodontal.

*Materiales y métodos:* Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y Web of Science entre noviembre 2021 y febrero de 2022. Las variables consideradas fueron: profundidad de la bolsa periodontal (PPD), índice gingival (GI), índice de placa (PI), sangrado al sondaje (BoP), nivel de inserción clínica (CAL).

*Resultados:* Se incluyeron diez ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA). La mayoría de los estudios incluidos tienen un bajo riesgo de sesgo. El

*L. reuteri* como tratamiento coadyuvante en muchos estudios redujo significativamente los parámetros clínicos evaluados.

**Conclusión:** Los resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática son heterogéneos. Sin embargo, se puede afirmar que el uso de *L. reuteri*, como coadyuvante al tratamiento no quirúrgico convencional de la periodontitis, es prometedor para mejorar la salud periodontal, especialmente para reducir la profundidad de la bolsa periodontal, el índice gingival y el índice de placa.

Palabras claves: *Lactobacillus reuteri*, Periodontitis, Probióticos

## **Introducción**

El término 'enfermedades periodontales' abarca una amplia variedad de afecciones inflamatorias crónicas de la encía, el hueso y el ligamento que sostienen los dientes. La enfermedad periodontal comienza con gingivitis, la inflamación localizada de la encía que es iniciada por bacterias en la placa dental. La periodontitis crónica ocurre cuando la gingivitis no tratada progresa a pérdida de la encía, hueso y ligamento, lo que crea las "bolsas" periodontales profundas que son una característica distintiva de la enfermedad y que eventualmente pueden conducir a la pérdida de dientes (1). Para contrarrestar el avance de la periodontitis, el primer paso es el tratamiento no quirúrgico que consiste en el raspado y alisado radicular (RAR) (2). El tratamiento de desbridamiento subgingival realizado mediante RAR minucioso para eliminar los depósitos bacterianos sobre y debajo de las encías, así como los depósitos de cálculo, acompañado por procedimientos de higiene bucal, ha sido el gold standard de la terapia periodontal durante décadas (3). En los últimos años, se ha propuesto añadir una terapia complementar al tratamiento convencional no quirúrgico que consiste en la administración de probióticos con el fin de mejorar la salud periodontal (4). Entre los *Lactobacillus*, *L. reuteri* es uno de los más evaluado en entornos clínicos humanos. Los mecanismos asociados a la administración oral de probióticos a nivel periodontal aún no están totalmente dilucidados (5). El objetivo es analizar los conocimientos sobre *L. reuteri* para valorar sus beneficios como terapia adicional al RAR en la periodontitis.

## **Material y método**

### *- Protocolo y pregunta PICO*

Se siguieron las líneas guías de PRISMA para realizar esta revisión sistemática (6). La pregunta PICO ha sido la siguiente: ¿Es útil la administración del *Lactobacillus reuteri* como terapia de apoyo de la enfermedad periodontal en los pacientes adultos?

### *- Criterios de inclusión y exclusión*

Los estudios seleccionados para la revisión sistemática son ensayos clínicos randomizados (ECA); el grupo test corresponde a pacientes tratados con los probióticos mientras al grupo control se suministra placebo en paciente con diagnóstico de periodontitis. Estudios y artículos sobre animales, en vitro o publicados antes de 2012 han sido excluidos.

### *- Estrategia de búsqueda*

Los autores realizaron una búsqueda de artículos en la base de datos PubMed y Web of Science entre noviembre 2021 y febrero 2022. La búsqueda se realizó utilizando las siguientes palabras claves: “periodontitis” y “lactobacillus reuteri” combinadas con el operador booleano “AND” (“periodontitis AND Lactobacillus reuteri”).

### *- Método de selección*

El trabajo ha sido realizado por dos investigadores (FP, NF), los cuales han trabajado de manera independiente durante la análisis y recopilación de artículos y datos sin conflictos de interés. Las variables que se tuvieron en cuenta fueron: forma de administración del probiótico y tiempo de seguimiento; profundidad de sondaje (PPD), índice gingival (GI), índice de placa (PI), sangrado al sondaje (BoP), pérdida de inserción clínica (CAL) fueron los parámetros clínicos analizados.

### *- Riesgo de sesgo*

El riesgo de sesgo fue evaluado de forma independiente por los dos investigadores (FP y NF) según la herramienta Cochrane Collaboration versión 5.1.0, 2011 (7).

## Resultados

### - Selección de estudios

Después de la aplicación de los filtros, se encontró un total de 95 artículos a través de la búsqueda en las bases de datos (PubMed y Web of Science). Después de eliminar los duplicados (n=20), el resto de los estudios se examinaron por título y resumen (n=75). De estos fueron eliminados 42, la mayoría fueron excluidos por ser estudios en animales/vitro (n=22), otros no eran estudios clínicos controlados aleatorizados (n=9) y el resto fueron excluidos por no cumplir con el objetivo de esta revisión (n=11); los estudios restantes se seleccionaron para revisión de texto completo (n=19) y 5 se excluyeron porque no tenían texto libre. Dos fueron excluidos porque describían estudios con pacientes fumadores, uno trataba de periimplantitis, otro incluía pacientes con enfermedades sistémicas. Un total de 10 estudios fueron incluidos en la revisión. La figura 1 muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de estudios según las pautas PRISMA (6).

### - Características de los estudios incluidos

Los 10 estudios incluidos en la revisión eran ensayos clínicos controlados aleatorizados, publicados entre los años 2012 y 2022. Un total de 329 pacientes participaron en los estudios, 124 mujeres y 148 hombres. Los pacientes analizados eran todos adultos sanos con periodontitis, con un rango de edad entre 18 y 83 años. En 8 estudios la muestra de pacientes fue dividida en dos grupos de estudio: un grupo control (RAR + administración de placebo) y un grupo test (RAR + administración de *L. reuteri*) (8, 9-15). En el estudio de Teughels (16), el grupo test recibió RAR + probiótico como los demás, pero el grupo control solo RAR. Solo en un estudio (17) los grupos de estudio fueron tres: G1 (administración de placebo), G2 (con una sola aplicación de *L. reuteri*/día) y G3 (varias aplicaciones de *L. reuteri*/día).

La forma de administración del *L. reuteri* fue diferente. 2 estudios (9, 10) lo administraron en tableta una vez al día, por la noche, después del cepillado de dientes y otro un estudio (11) administró una tableta de succión dos veces al día.

Seis estudios (8, 12-16) lo administraron en forma de pastilla dos veces al día. Un solo estudio (17) lo administró en forma de polvo de flujo libre de aplicación local subgingivalmente, una y varias veces al día a los pacientes del grupo test por el investigador del estudio. La duración del seguimiento de los estudios fue de 1,3,6,12 meses. El seguimiento de 1 mes fue llevado a cabo en dos estudios (9, 11). Dos estudios siguieron la muestra durante 3 meses (10, 16), tres estudios lo hicieron durante 6 meses (8, 17), y otros tres estudios lo hicieron durante 12 meses (12, 14, 15).

Debido a la amplia variedad y heterogeneidad de las variables evaluadas en los ensayos clínicos, decidimos analizar solamente las variables comunes en los 10 estudios con el fin de poderlos comparar. En los estudios incluidos se estudiaron los cambios en el sangrado al sondaje (BoP), la profundidad de la bolsa periodontal al sondaje (PPD), el índice de placa (PI), el índice gingival (GI) y el nivel de pérdida de inserción clínica (CAL). Dos estudios (10), (11) no analizaron BoP, un estudio (12) no analizó PI y GI, tres estudios (8, 9, 13) no analizaron GI y CAL no fue analizada en un estudio (9).

- *Riesgo de sesgo entre estudios*

Todos los estudios incluidos en la revisión han sido evaluados según la herramienta Cochrane Collaboration (7) y la figura 2 resume el análisis. Seis de diez estudios (8 – 11, 14) han sido clasificados de bajo riesgo de sesgo, dos (15, 16) de medio riesgo de sesgo y otros dos estudios (12, 13) de alto riesgo de sesgo. La figura 3 muestra el juicio de la revisión de los autores sobre las otras características de riesgo de sesgo analizadas como porcentajes en todos los estudios incluidos.

## **Discusión**

La aplicación potencial de los probióticos en la salud oral ha atraído recientemente la atención de numerosos grupos de investigación. Aunque se ha investigado poco sobre este tema, los resultados sugieren que los *Lactobacillus*, en particular el *Lactobacillus reuteri*, pueden utilizarse para tratar algunas infecciones orales, como la enfermedad periodontal.

Esta revisión sistemática resume los datos actualmente disponibles y más actualizados sobre los posibles beneficios clínicos del *Lactobacillus reuteri*, como coadyuvante al tratamiento no quirúrgico convencional de la periodontitis, en términos de ganancia de CAL, cambios en el BoP, reducción de PPD, PI y GI.

La mayoría de los estudios incluidos han tenido un riesgo de sesgo bajo y comparten características parecidas: no hay pacientes fumadores o con enfermedades sistémicas y siguen un protocolo de tratamiento con administración de placebo en un grupo control y de *L. reuteri* en un grupo test, realizando el raspado y alisado radicular a todos los participantes.

Los resultados encontrados son heterogéneos, ya que no existe un protocolo universal seguido por los clínicos. Las diferencias entre los estudios se encuentran en la pauta, la forma de administración, la cepa utilizada y el tiempo del tratamiento. La mayoría de los estudios fueron en un periodo de 3 meses de tratamiento y, en general, demostraron que el consumo de *L. reuteri* junto con el RAR facilitó una mejora en PI, GI, PPD, CAL.

Los resultados del meta-análisis de HU y cols. (18), mostraron que los probióticos como *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus brevis*, como adyuvantes en el RAR proporcionaron un beneficio clínico significativo en la reducción de la PPD, la ganancia de CAL, la reducción de BoP y el GI a corto plazo, en comparación con los grupos de control. Estos efectos beneficiosos de los probióticos se mantuvieron estables durante al menos 3 meses, pero no pudieron ser favorables a los 6 meses de seguimiento. Estas observaciones positivas fueron conmensurables con la literatura, que reveló una reducción estadísticamente significativa de la PPD tras el uso de probióticos: Mishra y cols. (19) en su revisión sistemática y meta-análisis compara varios tipos de probióticos: *Lactobacillus reuteri*, utilizado como probiótico ya sea principalmente solo o en combinación con *Lactobacillus salivarius* / *acidophilous*; *Lactobacillus brevis*; *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium*.

Con el uso de los probióticos se obtuvo suficiente heterogeneidad en la reducción de PPD y la ganancia de CAL entre los estudios, aunque los resultados generales indicaron que los probióticos adyuvantes pueden conducir a ventajas suplementarias de la ganancia de CAL en pacientes con periodontitis crónica (19). Para comparar más especies de probióticos, en la revisión sistemática y meta-análisis de Matsubara y cols. (20) se analizan *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Streptococcus oralis*, *S. uberis* y *S. rattus*. Se obtuvo una reducción significativa de la PPD en toda la boca tras la administración de dos cepas de *L. reuteri* (DSM17938 y ATCC PTA5289), así como una ganancia significativa de CAL tras 3 meses de seguimiento, en lesiones con bolsas de moderadas a profundas. El PI y el BoP no muestran ninguna diferencia con administración de *L. rhamnosus*. La realización del RAR antes de la administración de *L. brevis* pudo reducir significativamente el PPD, GI, PI y CAL tras 2 meses de seguimiento. Se obtuvo una reducción significativa de la BoP, pero no de la PPD, tras la aplicación de *L. salivarius* WB21. El presente meta-análisis indicó los efectos clínicos del RAR con probióticos a los 3 meses de seguimiento.

Ng y cols. (21) en su revisión sistemática y meta-análisis estudió el *Bifidobacterium* y mostró que los probióticos adyuvantes no tenían ningún beneficio adicional para el cambio porcentual del número total de sitios más profundos antes y después de la terapia. No se observaron diferencias significativas en la PPD a los 3 y 6 meses.

Dentro de sus límites, esta revisión sugiere que la administración del probiótico *L. reuteri* en comprimidos durante un periodo máximo de 3 meses otorga mejorías en los parámetros sobrecitados. No existiendo un protocolo universal para este tipo de tratamiento y notando que hay un empeoramiento de tales parámetros clínicos pasados 12 meses, se necesitarán más estudios con un mayor número de pacientes, un tiempo de seguimiento más largo y una administración del comprimido durante un periodo superior a los 3 meses.

Según la revisión sistemática, se puede llegar a las siguientes conclusiones:

- Se encontraron resultados heterogéneos ya que no existe un protocolo universal seguido por los clínicos. No obstante, la mayoría de los estudios analizados coinciden en que el probiótico *Lactobacillus reuteri* se puede emplear como coadyuvante en el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis.
- *Lactobacillus reuteri* empleado como terapia adicional al RAR en el tratamiento de la periodontitis se demostró eficaz por los parámetros de PPD, GI y PI. Sin embargo, no se obtuvieron resultados claros por lo que concierne la CAL y no se obtuvieron mejorías en cuanto a BoP.
- La forma de administración más habitual de *L.reuteri* que ha demostrado ser eficaz para la periodontitis es en comprimidos.
- Los mejores resultados de *L. reuteri* se han obtenido durante un seguimiento periodontal de 3 meses.

## **Bibliografía**

1. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Vol. 3, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2017.
2. Ishikawa KH, Bueno MR, Kawamoto D, Simionato MRL, Mayer MPA. Lactobacilli postbiotics reduce biofilm formation and alter transcription of virulence genes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Molecular Oral Microbiology*. 2021 Feb 1;36(1):92–102.
3. Bhuvaneshwari Birla Bose. Probiotics - Promotes Periodontal Health? - An Insight. *International Journal of Dental Sciences and Research*. 2013;1:67–70.
4. Mohanty R, Nazareth B, Shrivastava N. The potential role of probiotics in periodontal health. *RSBO*. 2012;9(1):85–8.
5. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018 Jun 1;45:S9–16.
6. Yepes-Nuñez JJ. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2021.

7. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. Cochrane Collab. 2011.
8. Pelekos G, Ho SN, Acharya A, Leung WK, McGrath C. A double-blind, parallelled-arm, placebo-controlled and randomized clinical trial of the effectiveness of probiotics as an adjunct in periodontal care. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019 Dec 1;46(12):1217–27.
9. Vicario M, Santos A, Violant D, Nart J, Giner L. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: A preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2013 May;71(3–4):813–9.
10. Jebin A, Nisha K, Padmanabhan S. Oral microbial shift following 1-month supplementation of probiotic chewable tablets containing *Lactobacillus reuteri* UBLRu-87 as an adjunct to phase 1 periodontal therapy in chronic periodontitis patients: A randomized controlled clinical trial. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2021;12(2):121–7.
11. 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. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2014 Dec 1;62(6):495–500.
12. Grusovin MG, Bossini S, Calza S, Cappa V, Garzetti G, Scotti E, et al. 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. *Clinical Oral Investigations*. 2020 Jun 1;24(6):2015–24.
13. 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. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020 Jan 1;47(1):43–53.
14. İnce G, Gürsoy H, İpçi ŞD, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S. Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis *Journal of Periodontology*. 2015 Jun;86(6):746–54.

15. Tekce M, Ince G, GURSOY H, DIRIKAN Ipci S, Cakar G, Kadir T, et al. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: A 1-year follow-up study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015 Apr 1;42(4):363–72.
16. 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. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013 Nov;40(11):1025–35.
17. Kumar V, Singhal R, Rastogi P, Lal N, Pandey S, Mahdi AA. Localized probiotic-guided pocket recolonization in the treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontal and Implant Science*. 2021;51:1–14.
18. Hu D, Zhong T, Dai Q. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to scaling and root planning in the management of periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 21, *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. Mosby Inc.; 2021.
19. Mishra S, Misra SR, Panda S, Mohanty N, Manfredi B, Parrini M, et al. Role of probiotics in adjunct to non-surgical periodontal therapy in patients with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021 Mar 1;35(2):67–78.
20. Matsubara VH, Bandara HMHN, Ishikawa KH, Mayer MPA, Samaranayake LP. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. Vol. 14, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 643–55.
21. Ng E, Tay JRH, Saffari SE, Lim LP, Chung KM, Ong MMA. Adjunctive probiotics after periodontal debridement versus placebo: a systematic review and meta-analysis. Vol. 80, *Acta Odontologica Scandinavica*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 81–90.

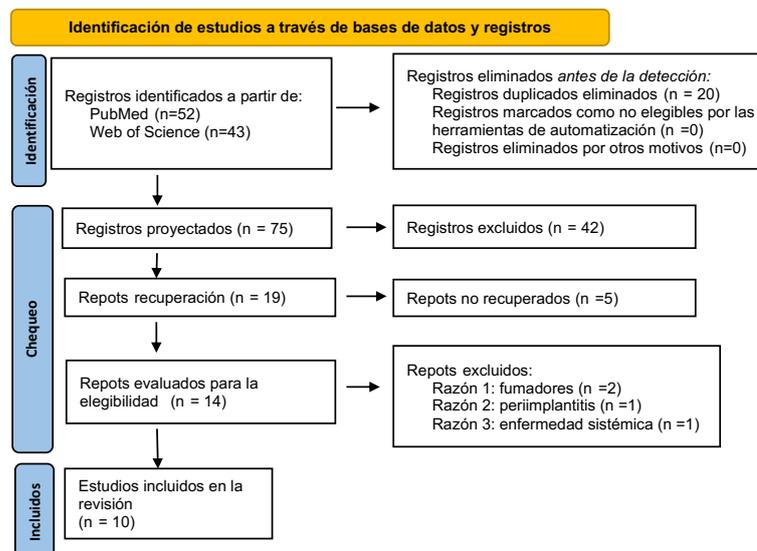


Fig.1 Proceso de selección de estudios y resultados de la búsqueda PRISMA

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor/Año	Tipo de estudio	Muestra				Grupos de estudio		Forma de administración <i>L. Reuteri</i>	Duración total del seguimiento (meses)	Variables
		Tamaño	M/H	Edad media	Range	Control	Test			
Jebin A. y cols. 2021	ECCA	27	6:24	-	20-60	13	14	Tableta masticable ( <i>L. reuteri</i> UBLRu-87, 0,5 mil millones de UFC) 1 vez/día, durante 1 mes.	3	PI GI PPD CAL L. reuteri
Szkaradkiewicz A. y cols. 2014	ECCA	38	20:18	-	31-46	14	24	Tableta de succión ( <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289, Prodentis, 10 <sup>8</sup> UFC). 2 veces/día, durante 2 semanas.	1	PI GI PPD CAL SBI
Grusovin M. y cols. 2019	ECCA	20	12:8	-	31-71	10	10	Pastilla Reuterin OS®. ( <i>L. reuteri</i> DSM 17938 y PTA 5389) 2 veces/día, durante 3 meses.	12	PPD CAL BoP
Ince G. y cols. 2015	ECCA	30	13:17	41 ± 3.17 (Test) y 42.20±2.78 (Control)	35-50	15	15	Pastilla. ( <i>L. reuteri</i> ) 2 veces/día, durante 3 semanas.	12	PI GI PPD CAL BoP
Kumar V. y cols. 2021	ECCA	45	24:21	42.87 ±3.42 (Control); 41.79±2.37 (G2); 39.74±2.97 (G3)	18-65	15 (G1)	15 (G2) + 15 (G3)	Polvo de flujo libre de aplicación local subgingival. ( <i>L. reuteri</i> , 5,9 mil millones de UFC por gramo). G2: 1 vez/día (P) durante 1 semana; G3: 3 veces/día (PPP) durante 1,2-4 semanas.	6	PI GI PPD CAL BoP
Laleman I. y cols. 2019	ECCA	39	12:27	58 ±12 (Test) y 58 ±13 (Control)	34-83	19	20	Pastilla. ( <i>L. reuteri</i> DSM 17938 y ATCC PTA5289, 2 x 10 <sup>8</sup> UFC, BioGaia). 2 veces/día, durante 3 meses.	6	PPD REC CAL PI BoP
Pelekos G. y cols. 2019	ECCA	41	NE	52.3 ± 10.5 (55.0) (Test)	> 18	20	21	Pastilla. ( <i>L. reuteri</i> DSM17938 y ATCC PTA5289, 2 x 10 <sup>8</sup> CFU, Prodentis, BioGaia, Suecia). 2 veces/día, durante 28 días.	6	PI PPD CAL BoP
Tekce M. y cols. 2015	ECCA	40	22:18	43±5,01 (Test) y 41,40±8,86 (Control)	35-50	20	20	Pastilla. ( <i>L. reuteri</i> Prodentis, BioGaia, Suecia). 2 veces/día, durante 3 semanas.	12	PI GI PPD CAL BoP
Teughels W. y cols. 2013	ECCA	30	15:15	46,60±4,47 (Test) y 45,73±6,24 (Control)	≥ 35	15	15	Pastilla. ( <i>L. reuteri</i> DSM17938 y ATCC PTA5289, 2 x 1x10 <sup>8</sup> UFC) 2 veces/día, durante 3 meses.	3	PI GI PPD CAL REC BoP
Vicario M. y cols. 2013	ECCA	19	NE	58 (Test) y 53,8 (Control)	44-64	9	10	Tableta Gum PerioBalance® ( <i>L. reuteri</i> Prodentis ATCC 55730 y ATCCPTA 5289, 2 x10 <sup>8</sup> UFC). 1 vez/día, durante 30 días.	1	PI PPD BoP

Tabla 2. Metodología artículos incluidos

Autor/año	Variable	Grupos de estudio	T0	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	P value (inter-grupo)
Jebin A. y cols. 2021	GI	GT	1.89±0.26	0.81±0.14	1.02±0.16	-	-	p ≤ 0.05
		GC	1.90±0.27	1.17±0.18	1.36±0.18	-	-	
	PI	GT	1.80±0.36	0.79±0.23	0.95±0.19	-	-	
		GC	1.80±0.32	1.11±0.12	1.28±0.23	-	-	
	PPD	GT	5.27±0.49	4.31±0.52	3.6±0.56	-	-	
		GC	5.20±0.40	4.80±0.42	4.35±0.38	-	-	
CAL	GT	3.99±0.56	3.43±0.41	2.97±0.35	-	-		
	GC	4.17±0.40	3.84±0.23	3.50±0.21	-	-		
Szkardkiewicz A. y cols. 2014	GI	GT	1.33±0.29	1.21±0.36	-	-	-	NSS
		GC	1.36±0.31	1.31±0.27	-	-	-	
	PI	GT	1.61±0.31	1.65±0.26	-	-	-	
		GC	1.64±0.29	1.72±0.34	-	-	-	
	PPD	GT	3.35±0.32	3.06±0.35	-	-	-	
		GC	3.39±0.36	3.34±0.38	-	-	-	
CAL	GT	3.47±0.38	3.16±0.27	-	-	-		
	GC	3.49±0.35	3.56±0.41	-	-	-		
Grusovin M. y cols. 2019	PPD	GT	2.23±0.17	-	2.05±0.26	1.96±0.36	1.76±0.55	p < 0.05 NSS
		GC	2.23±0.18	-	2.15±0.17	2.15±0.16	1.92±0.39	
	CAL	GT	3.24±0.29	-	3.06±0.27	2.95±0.39	2.74±0.59*	
		GC	3.24±0.27	-	3.05±0.29	3.05±0.29	2.74±0.60*	
	BoP	GT	22.42±0.54	-	16.23±0.54	16.77±0.56	11.10±0.36*	
		GC	22.42±0.45	-	13.23±0.45	9.57±0.32	10.80±0.37*	
Ince G. y cols. 2015	GI	GT	2.15±0.11	-	0.69±0.23	0.64±0.27	0.73±0.28	p < 0.05
		GC	2.11±0.28	-	1.63±0.47	1.60±0.30	1.73±0.31	
	PI	GT	2.25±0.25	-	0.65±0.24	0.68±0.22	0.76±0.24	
		GC	2.23±0.24	-	1.19±0.26	1.26±0.35	1.43±0.26	
	PPD (mm)	GT	5.85±0.54	-	4.25±0.41	4.04±0.43	4.15±0.44	
		GC	5.57±0.39	-	4.75±0.48	4.87±0.42	5.01±0.40	
CAL (mm)	GT	NA	-	1.08±0.36	1.27±0.24	1.39±0.26		
	GC	NA	-	0.59±0.32	0.46±0.22	0.43±0.24		
BoP (%)	GT	88.90±7.66	-	17.47±4.37	12.93±5.34	11.60±4.35		
	GC	88.65±4.11	-	22.40±4.36	19.87±5.48	19.00±5.42		
Kumar V. y cols. 2021	GI	G1	1.88±0.30	-	1.48±0.20	1.50±0.20	-	p < 0.05
		G2	1.98±0.18	-	1.42±0.15	1.45±0.11	-	
	PI	G1	1.93±0.18	-	1.21±0.15	1.29±0.22	-	
		G2	2.08±0.18	-	0.52±0.18	0.70±0.40	-	
	PPD	G1	2.10±0.23	-	0.62±0.19	0.73±0.24	-	
		G2	2.20±0.43	-	0.38±0.16	0.46±0.19	-	
CAL	G1	6.72±0.63	-	5.03±0.57	5.08±0.50	-		
	G2	6.78±0.72	-	4.75±0.49	4.92±0.58	-		
BoP (%)	G1	6.63±0.75	-	4.89±0.51	4.91±0.73	-		
	G2	5.92±0.65	-	4.68±0.75	4.79±0.90	-		
BoP (%)	G1	6.27±0.75	-	4.80±0.61	4.82±0.60	-		
	G2	6.44±0.79	-	4.80±0.56	4.88±0.58	-		
Laleman I. y cols. 2019	PI (mm)	GT	81.67±19.97	-	31.67±19.97	43.33±22.09	-	NSS
		GC	93.33±11.44	-	23.33±14.84	35.00±22.76	-	
	PPD (mm)	GT	92.86±15.28	-	21.43±19.26	31.21±15.39	-	
		GC	36±14	-	27±10	25±12	-	
	CAL (mm)	GT	50±25	-	31±11	33±15	-	
		GC	3.09±0.32	-	2.66±0.21	2.64±0.33	-	
BoP (%)	GT	3.28±0.39	-	2.84±0.40	2.92±0.42	-		
	GC	3.58±0.69	-	3.02±0.98	3.04±1.01	-		
Pelekos G. y cols. 2019	PI	GT	3.67±0.69	-	3.36±0.88	3.49±0.86	-	NSS
		GC	34±33	-	20±18	20±20	-	
	PPD (mm)	GT	38±14	-	25±12	27±12	-	
		GC	41.9 ± 23.7	-	26.5 ± 15.1	22.3 ± 13.7	-	
	CAL (mm)	GT	52.8 ± 24.8	-	29.7 ± 21.2	23.7 ± 16.7	-	
		GC	3.1 ± 0.6	-	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.4	-	
BoP (%)	GT	3.5 ± 1.0	-	3.0 ± 0.6	2.9 ± 0.6	-		
	GC	4.2 ± 1.3	-	4.0 ± 1.3	4.0 ± 1.3	-		
Tekce M. y cols. 2015	GI	GT	4.9 ± 1.7	-	4.6 ± 1.6	4.6 ± 1.6	-	p < 0.05
		GC	59.5 ± 21.3	-	37.4 ± 20.1	29.6 ± 12.1	-	
	PI	GT	69.1 ± 27.8	-	42.2 ± 17.6	36.7 ± 17.1	-	
		GC	2.12±0.15	-	0.76±0.35	0.69±0.37	0.80±0.38	
	PPD (mm)	GT	2.12±0.21	-	1.53±0.48	1.54±0.35	1.66±0.36	
		GC	2.29±0.28	-	0.60±0.21	0.63±0.24	0.73±0.24	
CAL (mm)	GT	2.30±0.41	-	1.14±0.29	1.23±0.35	1.39±0.28		
	GC	5.23±0.68	-	3.80±0.75	3.38±0.86	3.49±0.87		
BoP (%)	GT	5.36±0.72	-	4.51±0.71	4.66±0.69	4.80±0.70		
	GC	NA	-	1.18±0.36	1.67±0.24	1.39±0.26		
Teughels W. y cols. 2013	PPD (mm)	GT	88.90±7.66	-	0.79±0.32	0.66±0.22	0.53±0.24	NSS
		GC	88.65±4.11	-	16.65±4.21	12.30±4.82	11.05±3.99	
	CAL (mm)	GT	4.15±0.71	-	2.73±0.57	2.93±0.40	19.95±4.88	
		GC	4.32±0.50	-	3.97±0.97	4.21±0.67	15.51±11.92	
	BoP (%)	GT	4.97±1.01	-	15.51±11.92	16.58±10.54	-	
		GC	4.97±0.61	-	70.70±14.53	67.53±11.37	-	
Vicario M. y cols. 2013	PI (%)	GT	69.5±16.5	52.5±14.25	-	-	-	p < 0.05
		GC	62.9±24.21	67.4±16.57	-	-	-	
	PPD 4-5 mm	GT	50.1±17.92	40.4±17.76	-	-	-	
		GC	38.1±16.37	45.3±10.38	-	-	-	
	PPD ≥ 6 mm	GT	12.3±16.13	7.5±11.40	-	-	-	
		GC	13.7±14.42	13.4±13.31	-	-	-	
BoP (%)	GT	55.3±16.39	29.3±15.04	-	-	-		
	GC	40.0±23.56	47.0±17.43	-	-	-		



Fig 2. Riesgo de sesgo Summary

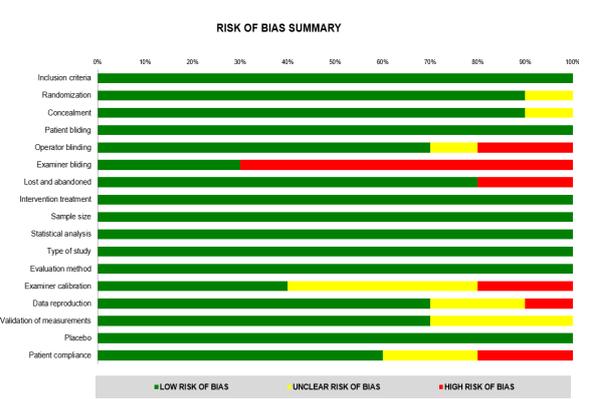


Fig 3. Riesgo de sesgo Cochrane

## 2. Guía PRISMA

Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Item n.º	Item de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	-
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	2
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	15
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	15
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	17-18
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	17-18
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	17-18
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	19
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	19
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	19
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente ( <i>missing</i> ) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	19
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	-
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5)).	-
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

Tabla 1 (Continuación)  
Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	-
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	-
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	20
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplan con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	-
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	21
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	24
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	27
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	-
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	-
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	-
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	-
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	-
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	-
<b>DISCUSIÓN</b>			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	-
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	31
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	-
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	-
<b>OTRA INFORMACIÓN</b>			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	-
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	-
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	-
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	-
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	-
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	-

