



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



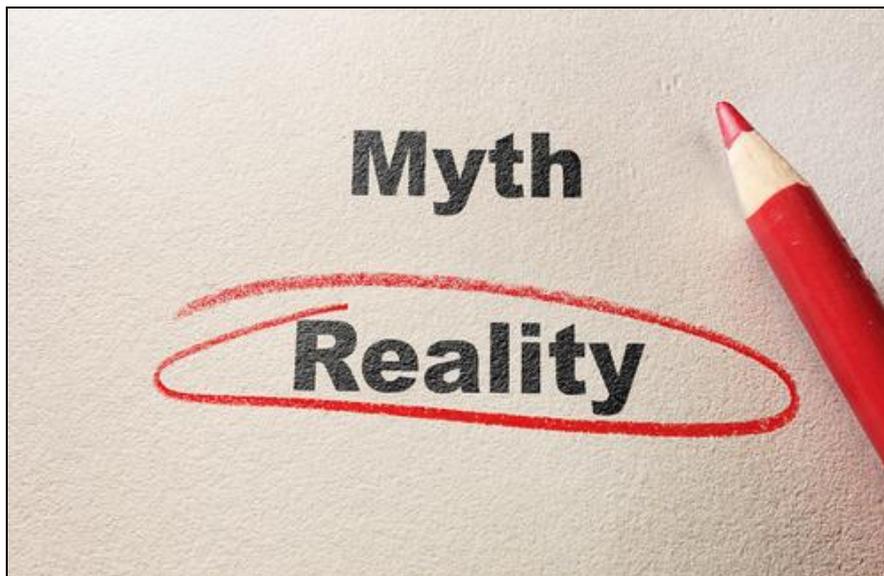
Facultad de Odontología



Encomienda Orden Civil de Sanidad

TRABAJO FINAL DE GRADO

**Título: Uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en la Odontología: Revisión bibliográfica**



**Alumno:** Pedro Morales Ruiz

**Tutor/a:** Josefa María García Montes. Departamento de Medicina

Sevilla, Mayo de 2017

## 1. Agradecimientos.

Aprovechando este apartado, no me gustaría dar por finalizada mi etapa de grado sin brindar un breve reconocimiento a todo aquello que ha colaborado a que este sueño empiece a ser una realidad.

Estas líneas no solo agradecen, también piden disculpas a la Federación Española de Orientación por mi abstención de estos años, necesaria para seguir el hilo académico, porque sin mi segunda familia no hubiese sido posible acceder a la Facultad de Odontología. Gracias.

A mi familia, por su comprensión y paciencias máximas. Por arengarme y ser mis pilares cuando todo tambaleaba. Por su inestimable sustento económico que espero saldar con ayuda en lo que precisen, trabajo y felicidad. Este día es tan mío como vuestro.

A la Dra. Josefa María García Montes por proponerme este novedoso e interesante tema, guiarme y despertar mi interés en el ámbito de la investigación científica.

Y a Sonia, por darme la calma y la ilusión que necesitaba.

Gracias de corazón.

Pedro Morales Ruiz, Mayo de 2017

## 2. Índice

<b>Portada:</b> Uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en la Odontología .....	1
1. <b>Agradecimientos</b> .....	2
2. <b>Índice</b> .....	3
3. <b>Resumen en castellano e inglés:</b> .....	4
3.1 Resumen .....	4
3.2 Abstract:.....	5
4. <b>Introducción</b> .....	6
4.1 Actualidad.....	6
4.2 Microorganismos probióticos .....	6
4.2.1 Beneficios en el organismo .....	7
4.3 Prebióticos .....	8
4.3.1 Beneficios en el organismo .....	9
4.4 Simbióticos .....	9
4.5 Probióticos y ámbito sanitario .....	10
4.6 Concepto de salud oral .....	10
4.7 Caries dental .....	11
4.7.1 Streptococcus Mutans.....	11
4.7.2 Probióticos y caries dental.....	11
4.8 Enfermedad periodontal.....	12
4.8.1 Gingivitis .....	12
4.8.2 Periodontitis .....	12
4.8.3 Probióticos y enfermedad periodontal.....	13
4.9 Halitosis .....	14
4.9.1 Tipos de halitosis.....	14
4.9.2 Probióticos y halitosis .....	16
5. <b>Objetivos</b> .....	17
5.1 Objetivo principal .....	17
5.2 Objetivos secundarios.....	17
5.2.1 Eficacia en caries dental:.....	17
5.2.2 Eficacia en enfermedad periodontal .....	17
5.2.3 Eficacia en halitosis.....	17
6. <b>Justificación</b> .....	17
7. <b>Material y método</b> .....	18
8. <b>Resultados</b> .....	21
9. <b>Tabla de resultados (ANEXOS, Tabla 2)</b> .....	21
10. <b>Discusión</b> .....	22
10.1 Probióticos en la odontología.....	22
10.2 Probióticos y caries dental .....	22
10.3 Probióticos y enfermedad periodontal .....	24
10.4 Probióticos y halitosis .....	25
11. <b>Conclusiones</b> .....	27
12. <b>Bibliografía</b> .....	28
13. <b>Anexos:</b> .....	33
13.1 Tabla 1: Guías de uso de probióticos por aparatos.....	33
13.2 Tabla 2: Relación de resultados obtenidos en búsquedas. ....	36
13.3 Tabla 3: Discusión búsqueda que relaciona HP y Halitosis.....	45

### 3. Resumen en castellano e inglés:

#### 3.1 *Resumen*

**Palabras claves:** Probióticos, prebióticos, salud oral, caries, enfermedad periodontal, periodontitis, halitosis.

**Introducción:** Trabajos científicos previos del ámbito de la salud y la biotecnología han demostrado evidencia en la prescripción de probióticos, prebióticos y su asociación, simbióticos, como elementos preventivos y terapéuticos en muchos campos de la medicina.

**Objetivos y Material y método:** Con este trabajo se pretende realizar una revisión sistemática de la acción y efecto de probióticos, prebióticos y simbióticos en odontología. El objetivo principal es encontrar qué indicaciones existen en esta rama de la medicina. De ser así, también se pretende evidenciar qué pautas y cepas son las indicadas en la patología oral más frecuente, incluyendo la enfermedad periodontal, caries y halitosis. Se revisan ensayos clínicos realizados en humanos en los últimos 10 años, en inglés y castellano.

**Resultados:** Podemos decir que sí se ha demostrado evidencia científica en la administración de probióticos en la odontología; concretamente en las enfermedades orales en las que existe disbiosis como caries, halitosis y periodontitis. Estos microorganismos parecen reducir los niveles de Streptococcus Mutans y concentraciones de CSV, así como mejorar índices gingivales y periodontales. Sin embargo, se ha evidenciado que el microorganismo probiótico carece de una buena capacidad de colonización oral a largo plazo.

**Conclusiones:** No se ha evidenciado un consenso en cuanto a la pauta de administración y cepa más útil en el campo de la odontología, puesto que la mayoría de los trabajos han sido muy heterogéneos y no han seguido una metodología clara y concisa. Es necesario seguir avanzando, mediante la investigación científica, en la realización de nuevos ensayos que busquen la optimización de la administración probiótica en la odontología.

### 3.2 *Abstract*

**Key words:** Probiotics, Prebiotics, Oral Health, caries, periodontal disease, periodontitis, halitosis and oral malodour.

**Introduction:** Previous scientific studies in the medical and biotechnology areas have shown evidence of the prescription for probiotics, prebiotics and its pharmacological association, called symbiotics, as preventive or therapeutic ways in a lot of fields of medicine.

**Objetives, materials and method:** This study is aimed at making a systematic review about the association existed among probiotics, prebiotics and symbiotics in odontology. The main objective is to find what indications exist in this field of medicine. That being the case, we also intend to show what the best way of administration is and what the best kinds of probiotics indicated in the most frequent oral pathology are, including periodontal disease, caries and halitosis. We have reviewed clinical trials in humans in the last 10 years, in English and Spanish.

**Results:** We can say that there is scientific evidence of the administration of probiotics in odontology, specifically in oral pathologies in which disbiosis, like caries, halitosis and periodontitis, exists. These microorganisms seem to reduce *Streptococcus Mutans* levels and CSV concentrations, and at the same time they also improve gingival and periodontal levels. Nevertheless, it has been proved that the probiotic microorganism lacks a good capacity to colonize the oral cavity in the long term.

**Conclusions:** It has not been proved what the best way of administration and the most useful kinds of probiotics are in the field of odontology, because most of these studies have been really heterogeneous and they have not followed a clear and concise methodology. For this reason, it is necessary to continue, by means of the scientific investigation, with the realization of new clinical trials that aim at showing the optimization of probiotic administration in odontology.

## 4. Introducción

### 4.1 Actualidad

La biotecnología es una ciencia que nace en el siglo XXI y que rápidamente se ha establecido como un componente más del arsenal médico para la prevención, cuidados paliativos y tratamiento de muchas patologías. Esta rama de la medicina, que sienta sus bases en la microbiología, bioquímica y biología celular, realiza estudios de investigación en seres vivos, humanos y animales, para avanzar en los conocimientos del área sanitaria.

La boca forma parte del tubo digestivo y contribuye al ecosistema del mismo. Además es un nicho ecológico abierto en el que conviven hasta 500 tipos diferentes de microorganismos. El equilibrio de la flora en esta cavidad juega un papel determinante para la salud, teniendo en cuenta que algunos de estos microorganismos son potencialmente patógenos.

La odontología es una ciencia que debe estar a la altura de los avances más punteros en el ámbito sanitario. Es por esto por lo que el estudio de la patología oral, desde un punto de vista conjunto biotecnológico, médico y odontológico, puede ser crucial para lograr una asistencia bucodental de alta calidad y mínimamente invasiva.

¿Qué relación tienen estos nuevos conceptos con la odontología? ¿Qué nos podrían aportar?

En este trabajo hablaremos del papel de Probióticos, Prebióticos y Simbióticos en la salud oral.

### 4.2 Microorganismos probióticos

Se define microbiota como aquel conjunto de microorganismos que colonizan el ser humano en la piel, conductos y cavidades que comunican con el exterior, estableciendo una relación mutualista, siendo el huésped beneficiado de esta situación<sup>1</sup>.

Según la OMS un probiótico se trata de un microorganismo vivo que, administrado en cantidades adecuadas, proporciona un beneficio a la salud del paciente; se requieren cantidades muy elevadas (aproximadamente de 100 a 1000M de células por dosis) para que, en sí mismo, realice un efecto evidente.

Los microorganismos más empleados como probióticos en la actualidad son lactobacilos y bifidobacterias, cepas absolutamente inocuas para el organismo humano. Estas especies tradicionalmente se han empleado en el procesado previo de alimentos para su consumo. Actualmente podemos encontrarlos tanto en los denominados alimentos funcionales como en su forma farmacológica, para el tratamiento de numerosas patologías.

De un microorganismo destinado a ser un probiótico se esperan diversas características, esenciales para poder ser usado en el tratamiento de patologías:

- Que generen sustancias antimicrobianas.
- Resistencia a condiciones en la cavidad diana.
- Ausencia de transmisión de resistencias cruzadas a otros agentes bacterianos.
- Capacidad tecnológica en su procesado, esto es, sencillez y rapidez.
- Aerotolerancia.
- Actividad demostrada *in vivo*.

#### 4.2.1 Beneficios en el organismo

Estos se resumen en <sup>1</sup> :

1. Suministro de nutrientes esenciales
2. Aprovechamiento de nutrientes no digeribles
3. Antagonismo microbiano
4. Desarrollo de la inmunidad innata y adquirida

La maduración y modulación del sistema inmunitario es quizás el efecto más importante que realiza un probiótico en el organismo<sup>2</sup>. La administración de determinadas especies como *L. Bulgarius* y *S. Thermophilus* produce efectos como un aumento del número útil de Ig A e Ig G, una mejora de la respuesta inmune sistémica y una potenciación la actividad de las células NK, entre otros más. Además, se ha evidenciado que el microorganismo probiótico tiene un importante papel en el restablecimiento de la microbiota.

Un efecto positivo en el sistema inmune, unido a la reposición de la microbiota inocua autóctona y al tratamiento farmacológico correspondiente, produce una reversión sintomatológica en casos de infecciones, inflamación o disbacteriosis. Por este motivo, el probiótico posee un importante efecto coadyuvante en el tratamiento médico.

El uso de probióticos de forma preventiva puede evitar la aparición de síntomas en patologías que cursen con cuadros inmunopatológicos e infecciones oportunistas. Demostrar un efecto beneficioso de un probiótico requiere su tiempo y necesita una administración continuada y pauta, puesto que su efecto es transitorio, a menos que consiga una colonización eficaz.

Por lo anteriormente explicado, una persona sana a la que se le administra un tratamiento probiótico no tendrá efectos positivos visibles. En este caso, estos microorganismos contribuyen a la preservación de la salud. Por esta razón es difícil obtener diferencias estadísticamente significativas en ensayos clínicos realizandos entre grupos control y placebo de pacientes sin patología.

No existen efectos adversos registrados en la administración probiótica, puesto que el proceso de selección del microorganismo ha de ser exhaustivo. Solo podrían concebirse como errores que puedan provocar efectos nocivos la yatrogenia en la elección de la cepa o en el procesamiento del microorganismo, así como una pauta de administración incorrecta.

### **4.3 Prebióticos**

Se define el concepto prebiótico como aquel compuesto no digerible, presente en la dieta, que estimula la actividad y/o crecimiento de los microorganismos autóctonos de una cavidad, resultando beneficioso para la salud. El prebiótico contribuye al equilibrio de la microbiota y favorece la acción del probiótico.

Los prebióticos pueden ser oligo o polisacáridos, principalmente formados por la polimerización de la fructosa (Fructo-oligosacáridos-FOS) aunque no es raro encontrar polímeros de galactosa (GOS) y de manosa (MOS), además de compuestos mixtos como la lactulosa y lactitol entre otros.

Cuando se añaden a alimentos se suele combinar con oligo y polisacáridos, por lo que los más usados son los prebióticos tipo FOS, denominados también “*prebióticos de amplio espectro*”.

#### 4.3.1 Beneficios en el organismo

Administrar prebióticos colabora a reforzar la microbiota endógena, pues son el sustrato de esta y estimulan su maduración, potenciando un antagonismo frente a microorganismos patógenos locales, además de favorecer la recolonización microbiológica tras la administración de probióticos.

Estas sustancias se metabolizan en situaciones de anaerobiosis, generando ácidos grasos de cadena corta (AGCC), CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>, induciendo una inhibición del crecimiento de determinadas bacterias patógenas vecinas. Los AGCC tienen efecto trófico sobre los enterocitos y además de neutralizar grupos amonio generados por desaminaciones de aminoácidos; efecto que es empleado en la encefalopatía hepática. El ácido acético interviene en la síntesis de lípidos y el ácido propiónico en el catabolismo de glúcidos: Así el microbioma humano aporta unas 500 Kcal al día.

Peña y cols.<sup>2</sup> indican que añadir prebióticos a la dieta mejora la barrera mucosa digestiva y modula las funciones tróficas de la microbiota, siendo efectos beneficiosos para el huésped.

#### 4.4 Simbióticos

Se define el concepto de simbiótico como la mezcla de uno o más microorganismos probióticos con uno o varios compuestos prebióticos, con el objetivo de favorecer el desarrollo y la actividad de cada uno sus componentes, potenciando sus efectos. El simbiótico induce una relación de sinergismo que contribuye a mantener la homeostasis y salud del organismo <sup>2</sup>.

En la actualidad se los conoce como los denominados “*alimentos funcionales*” o “*alimentos nuevos o novedosos*”, enriquecidos con según qué tipo de simbiótico y que aportan un beneficio para la salud <sup>2</sup>.

#### 4.5 *Probióticos y ámbito sanitario*

Existen Guías de Práctica Clínica (GPC) para el empleo de probióticos y prebióticos<sup>1</sup>, basadas en evidencia científica, que son realizadas por grupos de expertos. Las Guías establecidas, desde 2010 hasta la actualidad, aportan apoyo científico a la recomendación en pediatría, alergias, gastroenterología, ginecología y urología, obesidad. No existen en la actualidad GPC para el empleo de probióticos y prebióticos en odontología, en cambio sí hay numerosos estudios que lo avalan. Los estudios que se han realizado hasta hoy día son experimentales, la mayoría *in vitro* y demuestran eficacia variable de distintos tipos de cepas bajo diferentes condiciones y patologías orales.

**\*Anexo tabla 1:** Ilustración del uso de probióticos, ordenados por patología y efecto <sup>3-6</sup>

#### 4.6 *Concepto de salud oral*

La OMS define el concepto de salud como: «estado de bienestar físico, mental y social, con capacidad de funcionamiento, y no sólo la ausencia de afecciones o enfermedades»

Así mismo, desde el centro de prensa de su página web, se define a la salud oral como *“ausencia de dolor orofacial, cáncer de boca o de garganta, infecciones y llagas bucales, enfermedades periodontales, caries, pérdida de dientes y otras enfermedades y trastornos que limitan en la persona afectada la capacidad de morder, masticar, sonreír y hablar, al tiempo que repercuten en su bienestar psicosocial”*

Las enfermedades odontológicas más relacionadas con la disbiosis polimicrobiana, o rotura del equilibrio de la microbiota oral, son la caries y la periodontitis. Muy estrechamente relacionada con ambas está la halitosis, con un componente bacteriano importante en alguna de sus formas.

#### 4.7 *Caries dental*

La caries es una patología dental de origen multifactorial, siendo el más importante de ellos la acción bacteriana. Esta es responsable de la desmineralización de las capas inorgánicas superficiales del esmalte tras la fermentación de azúcares y de una posterior degradación del material orgánico del diente. La desmineralización inicial se puede observar en forma de mancha blanca. Su progresión es tridimensional y en sentido centrípeto hacia la pulpa dental, generando una cavitación.

##### 4.7.1 Streptococcus Mutans

El microorganismo responsable del inicio de esta patología es el Streptococcus Mutans (SM). Se trata de una bacteria del género coco gram positivo, de metabolismo anaerobio facultativo, con gran capacidad acidogénica, acidúrica y acidófila. SM es capaz de sintetizar múltiples exopolisacáridos, a través del metabolismo de azúcares como fructosa y glucosa, que juegan un papel importante en la adherencia bacteriana. Su patogenicidad puede resumirse en:

- Vía de metabolismo acidogénica, que desmineraliza el esmalte y la dentina.
- Sus proteínas Glucosiltransferasas y Fructosiltransferasas producen compuestos extracelulares como glucanos y fructanos, que permiten la colonización y el desarrollo de otras bacterias en la superficie del diente.
- Síntesis de endopolisacáridos “IPS”, que en ausencia de azúcares, sirven como sustrato alternativo para continuar su papel patogénico en la caries.
- Producción de mutacinas, sustancias endógenas que inhiben a otras bacterias. Esto acaba favoreciendo el desarrollo y la supervivencia de sí misma.

##### 4.7.2 Probióticos y caries dental

En un trabajo de Grenier y cols.<sup>7</sup> se demuestra que, mientras que existe una disminución del número de SM tras un tratamiento probiótico, existe un aumento de Lactobacillus (LB) tras la administración de probióticos. Este grupo de investigación llega a la conclusión de que la administración de probióticos no tiene un efecto positivo en el tratamiento de la caries, sin embargo, la reducción de SM podría suponer una disminución de probabilidades de la aparición de nuevas lesiones cariosas.

#### **4.8 Enfermedad periodontal**

La enfermedad periodontal es una patología de origen multifactorial, en la que la acción bacteriana afecta al órgano del periodonto, de forma inflamatoria, ocasionando un daño que puede ser recuperable o no recuperable, localizado o generalizado.

La placa bacteriana se considera el factor iniciador de esta patología, aunque también depende de la “*sensibilidad*” del paciente, o lo que es lo mismo, la capacidad de respuesta inmunológica que posee el individuo ante el cúmulo de un material extraño, como es este biofilm, alrededor de los tejidos periodontales.

Existen dos tipos de placa bacteriana, supragingival y subgingival <sup>8</sup>, ambas con composiciones diferentes. La placa supragingival está fundamentalmente compuesta por microorganismos aerobios y gram (+). Esta sirve como “base” para la formación de la placa subgingival, que presenta un ambiente totalmente diferente al situarse dentro del surco gingival, donde predominan los microorganismos anaerobios y gram (-).

##### **4.8.1 Gingivitis**

La gingivitis es una patología periodontal, de etiología infecciosa o por otro motivo, que cursa con una inflamación de la encía marginal, y a la encía adherida, pero siempre de forma reversible. En ella están presente todos los signos de la inflamación, como son calor, rubor, dolor y tumefacción.

Clínicamente comienza con una encía eritematosa de consistencia blanda y depresible. En etapas iniciales el sangrado solamente es provocado durante la exploración, evolucionando a una gingivorragia espontánea. En esta afección no hay un incremento de las medidas de sondaje periodontal, pues no hay pérdida de tejidos de soporte. Es frecuente la relación halitosis, sobre todo en pacientes con deficiente higiene oral.

##### **4.8.2 Periodontitis**

Patología periodontal de etiología infecciosa que se produce como consecuencia de la progresión de una gingivitis, afectando a los tejidos de soporte del diente y destruyendo poco a poco el ligamento periodontal y el hueso alveolar, de forma irreversible. Se trata de una

patología que, de no ser tratada, conduce a la pérdida dentaria. Su inicio depende de la presencia de microorganismos periodontopatógenos (Aggregatibacter Actinomycetemcomitans, Porphyromona Gingivalis, Prevotella Intermedia, Veillonella Recta y Fusobacterias entre otras) y de la respuesta inmune individual del hospedador. La presencia de otros factores como trauma oclusal, un estado de inmunosupresión o presencia de alguna patología sistémica facilitan la instauración y progresión de la enfermedad.

Algunos de los signos clínicos más destacados de esta patología son la presencia de abscesos, migraciones e incremento de la movilidad dentaria, pérdida de hueso alveolar, recesión gingival y halitosis. Su diagnóstico se fundamenta en la presencia de bolsas con profundidad de sondaje superior a 3mm. Radiológicamente se observa como la cresta alveolar se va desplazando apicalmente respecto a la línea amelocementaria, destuyéndose las estructuras de soporte dentarias.

Tipos de periodontitis:

- Periodontitis crónica del adulto es su forma más frecuente. Afecta casi al 40% de los mayores de 35 años, tratándose de la segunda causa de pérdida dentaria, solo superada por la caries. Distinguimos entre una forma leve, grave y complicada.
- Periodontitis agresiva: Entidad que aparece a edades tempranas (13-25 años), de evolución rápida. Es poco frecuente.
- Asociadas a VIH: Periodontitis ulceronecrotizante aguda. Puede deberse a progresión de la GUNA o aparecer como una entidad independiente.

#### 4.8.3 Probióticos y enfermedad periodontal

Se ha demostrado que determinadas cepas de Lactobacillus inhiben el crecimiento de microorganismos responsables de la aparición de gingivitis, como pueden ser Treponema Denticola, Tannarella Forsythia o A.Actinomycetemcomitans <sup>3</sup>. Por este motivo la administración de probióticos puede tener un rol importante en el ecosistema oral.

## 4.9 Halitosis

La *halitosis* es una patología que puede clasificarse como un problema “socio-sanitario”, con casi un 30% de prevalencia en todas sus formas. Se define como aquel olor desagradable que proviene del aliento de una persona, que puede relacionarse con patología oral, una mala higiene bucal o, en menor frecuencia, con patología sistémica. Esta diversidad etiológica confiere al apartado del diagnóstico una importancia crucial, pero todas sus formas poseen un mecanismo etiopatogénico común: la producción y liberación de compuestos odoríferos por parte de la microbiota residente <sup>8</sup>.

Aproximadamente el 90% de los casos de halitosis tienen su origen en la acción de bacterias, causantes también de otras patologías orales <sup>9</sup>, que se acumulan frecuentemente en el surco gingival y en el dorso de la lengua. La presencia de restos de alimentos sirve a estas para nutrirse y desarrollar colonias, permitiendo la creación de ácidos grasos volátiles de cadena corta y compuestos volátiles sulfurados (CVS). Estos compuestos son resultado de la metabolización de aminoácidos sulfurados por las bacterias orales y responsables directos del mal olor <sup>10</sup>.

Los CVS más frecuentemente relacionados con el mal olor <sup>8,11</sup> son:

- $\text{CH}_3\text{SH}$  (Metilmercaptano)
- $\text{H}_2\text{S}$  (Sulfuro de hidrógeno)
- $\text{CH}_3\text{S}$  (Dimetilsulfuro)
- $(\text{CH}_3)_2\text{S}_2$  (Dimetil disulfuro)

### 4.9.1 Tipos de halitosis

- 1) Fisiológica: Halitosis matutina, halitosis del ayuno prolongado, de dieta hiperproteica, de la edad puberal, debido a una mala higiene de una prótesis dental y aparatología removible, pacientes con xerostomía, por tabaco o halitosis ante el consumo de diversos alimentos como ajo o cebolla. Los compuestos odoríferos de estos alimentos pasan a la circulación en el intestino y parte de ellos se eliminan vía pulmonar, produciendo mal olor oral.

- 2) La halitosis patológica oral puede estar causada por una mala higiene, por un cúmulo de placa en materiales de restauración retentivos, por causa de patología periodontal, por presencia de fístulas o abscesos, por patología infecciosa oral de otra índole, por úlceras y estomatitis así como por patología faríngea o amigdalara, entre otras. La mayoría de causas de halitosis verdaderas tiene un factor común, la microbiota.
- 3) Patológica extraoral:
- Nasal: Patologías como infecciones nasales, sinusitis, la presencia de pólipos o en casos de anomalías craneofaciales, pueden hacerse evidente en el aliento, provocando mal olor. Este tipo de patología es conocido en el ámbito científico internacional con la abreviatura ENT (ears, nose and throat pathology)<sup>11</sup>.
  - Patología digestiva: Se trata de un tipo de halitosis no permanente, solo evidenciable en momentos concretos de actividad de la patología que la causa. Las causas más frecuentes son la presencia de divertículo de Zenker, hemorragias digestivas altas, neoplasias gástricas, y la presencia de *Helicobacter Pylori* (HP). La presencia de esta bacteria produce sulfuros y amonios. Actualmente hay numerosos estudios recientes sobre la relación de HP y halitosis, con resultados contradictorios y poco concluyentes, que invitan a seguir investigando en esta línea, pues no todo es tan claro como la literatura refleja.
  - Patología respiratoria: Afecciones pulmonares o bronquiales, tuberculosis, patología neoplásica entre otras.
  - Patología renal: Fetor urémico, con olor característico a amoniac.
  - Patología diabética mal controlada: Olor a acetona, cuerpos cetónicos en sangre. Olor a manzana.
  - Patología hepática: Fetor hepático, aminas “dulces”. Olor a “rata” o “cadáver” producido por los mercaptanos y dimetilsulfuros.
  - S. Sjögren: Produce una xerostomía crónica.
  - Intoxicaciones: Diverso olor, en función al compuesto.

#### 4.9.2 Probióticos y halitosis

La responsabilidad de la producción de los CSV radica en las bacterias anaerobias que los producen durante la degradación de determinadas proteínas, compuestas por aminoácidos sulfurados. Un trabajo previo de Burton y cols.<sup>12</sup> concluye con que el uso de probióticos como *S. Salivarius* disminuye la concentración de CSV, reduciendo los parámetros del mal olor oral. Además, en otro trabajo de la línea de investigación de Burton y cols.<sup>13</sup> se mostró una disminución de la población bacteriana anaerobia, unido a una reducción de la concentración de CSV.

Por otra parte, Kang y cols.<sup>14</sup> también observaron una disminución de CSV producidos por una de las bacterias más odoríferas, *F. Nucleatum*, tras la ingesta de *Weissella Cibaria*. Este efecto podría deberse a la producción de peróxido de hidrógeno por parte de este microorganismo probiótico.

## 5. Objetivos

### 5.1 *Objetivo principal*

El objetivo de este estudio es revisar las indicaciones actuales de probióticos, prebióticos y simbióticos en la odontología. Y, en estas circunstancias, encontrar la cepa, dosis y vías de administración más utilizadas, además de evidenciar qué efectos beneficiosos producen en la cavidad oral.

### 5.2 *Objetivos secundarios*

#### 5.2.1 Eficacia en caries dental:

- Qué cepas se recomiendan.
- Cuál es la pauta y la dosis indicada.
- Qué forma de administración es la más útil.

#### 5.2.2 Eficacia en enfermedad periodontal

- Qué cepas se recomiendan.
- Cuál es la pauta y la dosis indicada.
- Qué forma de administración es la más útil.

#### 5.2.3 Eficacia en halitosis

- Qué cepas se recomiendan.
- Cuál es la pauta y la dosis indicada.
- Qué forma de administración es la más útil.

## 6. Justificación

En la actualidad se ha demostrado que el papel de la microbiota es muy importante en la patogenia de muchas enfermedades. Existen evidencias científicas del beneficio de la prescripción de probióticos y simbióticos, especialmente en la patología digestiva, puesto que modifican y reponen la microbiota del tubo, induciendo una inmunomodulación y potenciando la capacidad antioxidante del individuo.

La patología oral tiene, en muchos casos, una etiopatogenia de origen multifactorial. Uno de los factores más importantes es la presencia de bacterias potencialmente patógenas. Es más, existen enfermedades como la periodontitis y la halitosis, que comparten, como mecanismo patogénico, la disbiosis.

No existen en la actualidad GPC para el empleo de probióticos y prebióticos en odontología, en cambio, sí que hay publicados numerosos estudios que lo avalan. Sabiendo que la administración de probióticos tiene un efecto beneficioso en la patología digestiva, buscar qué evidencias hay en la investigación clínica del uso de estos en la odontología y recomendación, puede ser muy útil para mejorar la calidad asistencial en nuestros pacientes, puesto que el tratamiento odontológico de la patología oral más frecuente es, casi en todo caso, un tratamiento activo e invasivo.

## **7. Material y método**

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de los artículos publicados en Medline, a través del buscador Pubmed, sobre el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en la odontología. La búsqueda se enfocó al concepto de salud oral y a la patología oral más frecuente. Para ello se realizaron distintas estrategias de búsqueda, utilizando como palabras claves: *Probiotics*, *Prebiotics*, *Oral Health*, *caries*, *periodontal disease*, *periodontitis*, *halitosis* y *oral malodour*, así como diferentes cepas de probióticos a las que encontramos relación durante la elaboración de la introducción.

Las ecuaciones de búsqueda fueron:

1. (Probiotics OR Prebiotics) AND Oral health
2. (Probiotics OR Prebiotics) AND “Oral health”
3. (Probiotics OR Prebiotics) AND “Caries”
4. (Probiotics OR Prebiotics) AND (“Periodontal disease” OR “Periodontitis”)

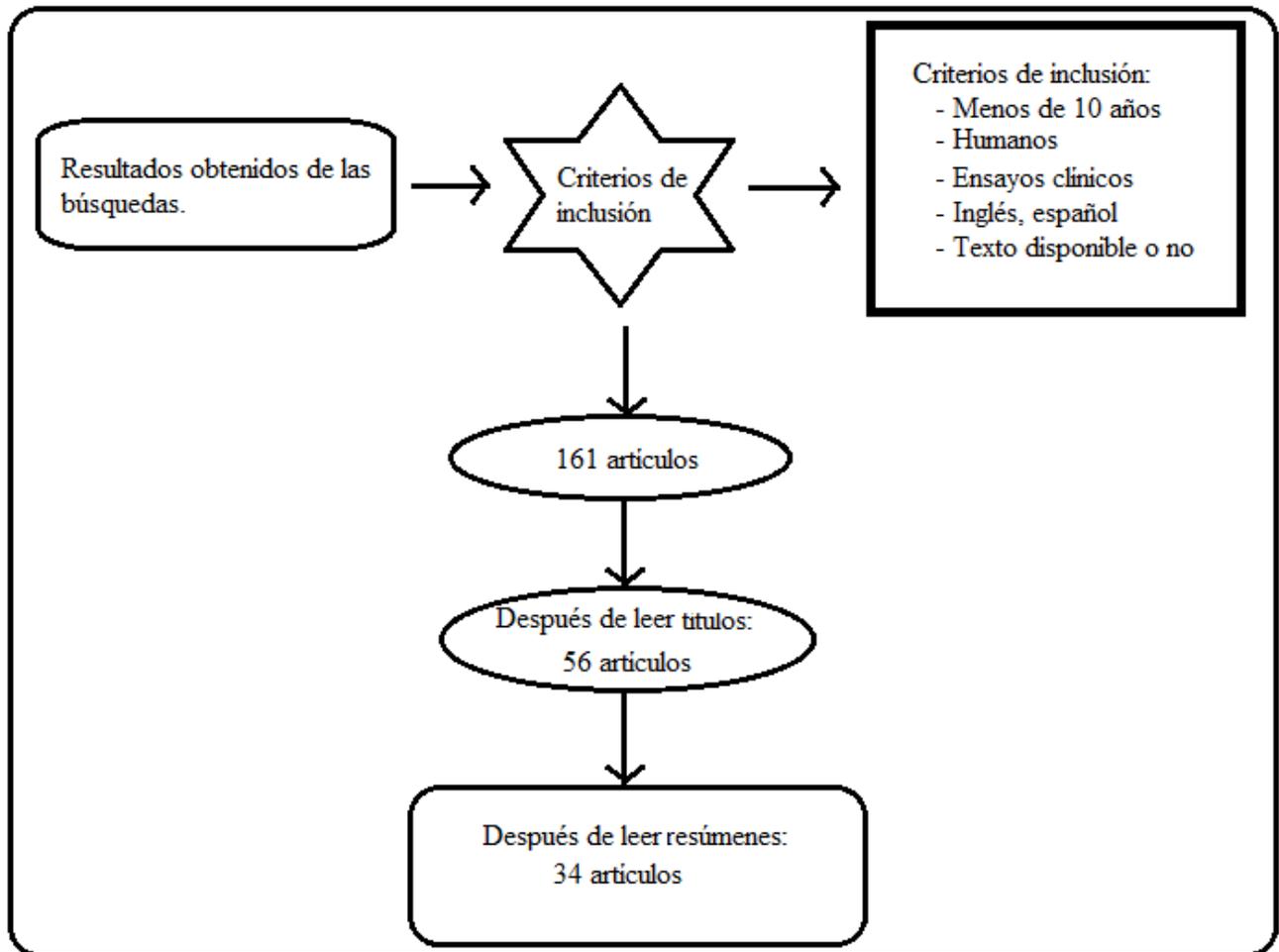
5. (Probiotics OR Prebiotics) AND (“Halitosis” OR “Oral malodour”)
6. (“Streptococcus Mitis” OR “Bifidobacteria” OR “Lactobacillus Reuteri” OR “Weisella Cibaria”) AND “Caries”
7. (“Lactobacillus Reuteri” OR “Lactobacillus Brevis” OR “Bifidobacteria”) AND (“Periodontal disease” OR “Periodontitis”)
8. (“Lactobacillus Reuteri” OR “Streptococcus Salivarius”) AND (“Oral malodour” OR “Halitosis”)

Los criterios de inclusión para realizar la búsqueda bibliográfica fueron:

- Tipo de artículo: ensayos clínicos.
- Estudios realizados en humanos.
- Disponibilidad: Textos disponibles y no disponibles para la Universidad de Sevilla. Los no disponibles se solicitarían a través del préstamo interbibliotecario.
- Idioma: Inglés, español.
- Fecha de publicación de menos de 10 años.

Por otra parte, se establecieron otros de exclusión:

- Publicaciones de más de 10 años de antigüedad.
- Publicaciones en idiomas aparte de los mencionados.
- Estudios no realizados en humanos.
- Artículos que no muestren contenido para el objetivo de esta revisión.



Una vez finalizadas las búsquedas y aplicar los criterios de inclusión se obtuvieron un total de 161 artículos; de los cuales, al leer los títulos, pasaron a 56 artículos. Una vez llegados a este punto, se leyeron los resúmenes y la cantidad de artículos considerados útiles para la realización de este trabajo fue de 34.

De estos artículos se utilizaron algunos más, procedentes de sus referencias bibliográficas

## 8. Resultados

Para realizar un correcto y organizado análisis de los resultados obtenidos en esta revisión, se propone realizar una tabla de 5 columnas, que corresponden a:

- Año, autor y país.
- Tipo de estudio y metodología.
- Cepas probióticas utilizadas.
- Resultados obtenidos en el estudio.
- Qué nos aporta el trabajo.

La tabla va a dividirse en función a las tres patologías orales más frecuentes, caries, periodontitis y halitosis y siempre estará ordenada de forma cronológica.

## 9. Tabla de resultados

**\*Anexo Tabla 2:** Relación de resultados obtenidos, ordenados por patología y cronología, con una breve síntesis de sus metodologías y resultados.

## 10. Discusión

### 10.1 *Probióticos en la odontología*

Podemos decir, tras revisar la bibliografía, que se ha demostrado útil la administración de probióticos tanto en caries, periodontitis como en halitosis. Sin embargo, los trabajos revisados no han demostrado seguir unas pautas metodológicas establecidas, existiendo discrepancias entre estudios, siendo realmente heterogéneos. Por este motivo no existe un consenso en la administración de probióticos en la odontología, puesto que la mayoría de los grupos de investigación utilizan cepas, dosis y pautas de administración diferentes.

Hay preguntas que deben de ser respondidas antes de obtener una conclusión clara y, de forma general, es preciso establecer una serie de objetivos en los que deben basarse los futuros ensayos clínicos:

- Qué cepas se recomiendan.
- Cuál es la pauta y la dosis indicada.
- Qué forma de administración es la más útil.

Ya tenemos respuestas para alguna de estas preguntas. Es necesario unificar de forma específica los métodos de estudios y las pautas de administración, para conseguir, mediante la evidencia científica, avanzar hacia encontrar cómo y de qué manera podemos optimizar el uso del probiótico en la patología oral. Se trata de una línea de investigación actual y prometedora, que podría suponer un cambio radical en el tratamiento de algunas patologías orales.

### 10.2 *Probióticos y caries dental*

Los estudios revisados han demostrado efectos positivos de la administración de probióticos para la caries dental. Las cepas probióticas usadas han sido *L. Salivarius*<sup>24, 28</sup>, *L. Reuteri*<sup>22, 31</sup>, *L. Shirota*<sup>26</sup>, *L. Paracasei*<sup>27</sup>, *L. Rhamnosus*<sup>15-16, 19-20, 33</sup> y *B. Lactis*<sup>17-18, 34</sup>. La amplia mayoría de estos han usado como forma de presentación probiótica los derivados lácteos y helados, vía oral, sin una pauta reglada, pero con una administración diaria y mantenida.

Los efectos más importantes demostrados tras la administración probiótica, relacionados con la caries son:

- Disminución en recuentos salivales de SM.
- Aumento del pH salival
- Disminución de forma considerable de los niveles de placa.

Por el contrario, hay ensayos que no han mostrado resultados positivos del uso de probióticos en caries. Los trabajos de Pinto y cols.<sup>29</sup> y Cildir y cols.<sup>35</sup>, que han utilizado *B. Lactis* y *L. Reuteri* respectivamente, no administraron probióticos diariamente en sus poblaciones, siendo en ambos casos periodos de administración semanales alternos. Esta podría ser la causa del fracaso en los resultados de estos trabajos, demostrándose así la necesidad de una efectiva colonización como condición *sine qua non* para que un probiótico realice su efecto. Sin embargo, un trabajo de Singh y cols.<sup>17</sup>, siguiendo una pauta de administración parecida a Pinto y Cildir, mostró un descenso de niveles de SM en sus pacientes tras finalizar el experimento.

Taipale y cols.<sup>23</sup> concluyen con que la administración de *B. Lactis* de forma temprana, en niños pequeños de 1-2 meses, por un periodo de 2 años, no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de caries tras su reevaluación a los 4 años. No obstante, un estudio más actual de Stensson M y cols.<sup>31</sup> ha aportado que la administración temprana de *L. Reuteri* ATCC en madres gestantes y niños recién nacidos, durante el primer año de vida, produjo una disminución del índice de gingival, de caries clínicas y de caries interproximales en el grupo control comparado con el grupo placebo, a los 9 años.

Otros grupos de investigación como el de Keller MK y cols.<sup>21, 30</sup> o el de Romani Vestman y cols.<sup>22</sup> han intentado comprobar la efectividad *L. Reuteri* tras un tratamiento de desinfección oral con clorhexidina, para evitar un repunte de niveles de SM, sin mostrar unos resultados favorables. Probablemente, la naturaleza química y las propiedades antisépticas de este compuesto fueron determinantes para evitar la colonización probiótica en la cavidad oral, y con ello su efecto.

### ***10.3 Probióticos y enfermedad periodontal***

El probiótico en la enfermedad periodontal ha demostrado un papel tanto preventivo como terapéutico, en etapas tempranas de la enfermedad. Se ha evidenciado que la administración de *L. Salivarius*<sup>37-38</sup>, de *L. Reuteri*<sup>39-42</sup>, de *L. Plantarum*<sup>43</sup> y de *L. Brevis*<sup>44</sup> produce una mejoría de parámetros periodontales clínicos evaluados. Alguno de los efectos positivos conseguidos con la administración de probióticos han sido la disminución de la profundidad de la bolsa, la mejora del nivel de inserción gingival, disminución del sangrado al sondaje, la reducción de los niveles de bacterias periodontopatógenas y una clara disminución de los índices de placa, que ya ha sido evidenciada en caries.

La vía de administración más utilizada ha sido la oral, en forma de tabletas, gomas de mascar y cápsulas, sin una pauta reglamentada definida, pero coincidiendo todos los ensayos clínicos en una administración diaria y mantenida en el tiempo.

Diversos grupos de investigación como el de Teughels y cols.<sup>39</sup>, y Teckce y cols.<sup>42</sup> han evaluado la utilidad de la administración de *L. Reuteri*, en pacientes tratados periodontalmente con un raspado y alisado radicular, utilizando el probiótico como elemento coadyuvante. Ambos autores acaban concluyendo que se produce una mejora de los parámetros clínicos en los pacientes a los que se les ha administrado probióticos, respecto a los grupos que solo han sido intervenidos quirúrgicamente.

Así mismo, otros autores como Shimauchi y cols.<sup>37</sup>, Mayanagi y cols.<sup>38</sup> o Vicario y cols.<sup>40</sup> han usado estas cepas probióticas como elemento terapéutico en etapas iniciales de la enfermedad periodontal.

Un trabajo de Szkaradkiewicz AK y cols.<sup>41</sup> demostró que la administración oral de probióticos en tabletas induce una modulación importante del sistema inmune, produciendo una disminución estadísticamente significativa de las citoquinas proinflamatorias estudiadas en la enfermedad periodontal. Estudios recientes como este confieren al probiótico un importante papel antioxidante. El estrés oxidativo es el responsable de la patogenia en las enfermedades inflamatorias y autoinmunes sistémicas. Las nuevas líneas de investigación están estudiando el uso de probióticos incluso en el desarrollo del cáncer<sup>49</sup>.

#### ***10.4 Probióticos y halitosis***

Los resultados obtenidos tras la búsqueda de la relación entre probióticos y halitosis han sido realmente escasos. La mayoría de los ensayos han demostrado que la administración de probióticos en pacientes con halitosis disminuye los parámetros del mal olor. Los trabajos de Keller y cols.<sup>46</sup> y Suzuki y cols.<sup>47</sup> coinciden en que administrar como probiótico *L. Reuteri*<sup>46</sup> y *L. Salivarius*<sup>44,47</sup> disminuye significativamente los CSV.

Sin embargo, un ensayo clínico realizado por Enrico M. y cols.<sup>48</sup> no ha demostrado efectos terapéuticos para la halitosis, sin mostrar diferencias entre el grupo control y placebo. Esto podría sugerir que *L. Brevis* no es una cepa probiótica útil para el tratamiento de la halitosis.

La vía de administración más utilizada ha sido la oral, en forma de tabletas, gomas de mascar y cápsulas, sin una pauta reglamentada definida, pero coincidiendo todos los ensayos clínicos en una administración diaria y mantenida en el tiempo.

A raíz de los resultados obtenidos nace la idea de que el uso de determinados probióticos produce una inhibición de bacterias odoríferas de la cavidad oral, por lo que su utilidad en la halitosis de causa fisiológica puede ser una vía nueva y alternativa al tratamiento clásico de enmascaramiento; supondría un tratamiento etiológico real.

Se ha comprobado que tanto los criterios de inclusión y exclusión como el tipo de población de los trabajos revisados han sido muy heterogéneos. A pesar de existir una buena expectativa de futuro para el uso de probióticos en esta patología, se necesitan más estudios con metodologías más claras y precisas.

En el proceso de realización de esta revisión hemos encontrado un tema controvertido, la relación entre halitosis y *H. Pylori*. Hay determinados estudios que establecen que la presencia de HP se trata de una causa de halitosis sistémica. Sin embargo, sabemos que el estómago tiene un esfínter, el cardias, que permanece cerrado durante la respiración. Una colonización de esta bacteria en el estómago no tendría que suponer la presencia de CSV en una cromatografía de gases en estos pacientes, a menos que la exhalación se acompañara de un eructo.

Una vez despierto el interés en el tema, se realizó la siguiente ecuación de búsqueda: “*Helicobacter Pylori*” AND (“Halitosis” OR “Oral malodour”) y se obtuvieron resultados contradictorios. Alguno de ellos está recogido en la siguiente tabla:

**\*Anexo Tabla 3:** Discusión de la relación de Halitosis y HP

Autores como Isabel Adler <sup>50</sup> y otros <sup>54</sup> han demostrado que la cavidad oral es un reservorio natural y permanente de HP, presente en la placa dental y en las bolsas periodontales. Por lo tanto, una posible recolonización gástrica de HP puede tener su origen en la cavidad oral <sup>50</sup>.

A la vista de los resultados obtenidos en la búsqueda, no está científicamente demostrado que la presencia gástrica de HP implique halitosis. En la mayoría de los trabajos no existe un consenso en cuanto a metodología, muy variada entre ellos y no siempre descrita. Esta heterogenicidad metodológica dificulta una interpretación correcta de los resultados obtenidos y poder extraer conclusiones. Es preciso aclarar, contando con la evidencia científica, si la presencia de HP gástrico y/o en placa es causa directa de halitosis. Con esto lograremos diferenciar qué tipo de halitosis produce HP, entre sus tipos verdadera, patológica oral, sistémica, varias de ellas o todas.

Para ello es necesario que grupos expertos en el tema, mediante la investigación científica, adquieran un consenso claro y se establezca una pauta y protocolo de actuación. Para avanzar en este ámbito es de obligatorio cumplimiento realizar ensayos clínicos con una metodología adecuada, con estrictos protocolos de inclusión y exclusión, estudios microbiológicos e histológicos y cromatografías de gases. Con esto no solamente se pretende comprobar de dónde procede el HP que está causando la halitosis, si no también saber si con el protocolo vigente de erradicación de HP se erradica solo el HP de la placa o también se actúa sobre la flora odorífera, obteniendo un resultado de “falso éxito”.

Es por esto que, con el establecimiento de un más completo protocolo de erradicación de HP, podríamos evitar casos de recidiva. En este debería de aparecer una correcta y efectiva terapia antibiótica así como una profilaxis dental exhaustiva.

Según la Ley 10/1986 que regula las funciones del colectivo odontológico, estos no podrían tratar por si solos este tipo de casos, existiendo la necesidad de derivarlos al su especialista en aparato digestivo, comenzándose así un tratamiento multidisciplinar.

## 11. Conclusiones

Se ha demostrado utilidad en la administración de probióticos en la odontología, tanto en la salud como en la enfermedad oral, como elementos preventivos y terapéuticos. Administrar distintas cepas de probióticos del género *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* de forma mantenida en el tiempo ha evidenciado que disminuye la formación de placa, disminuye los recuentos orales de SM, aumenta la capacidad buffer de la saliva y mejora los índices de caries a largo plazo.

En el ámbito de la periodoncia, la administración de *L. Reuteri*, *L. Brevis*, *L. Plantarum* y *L. Salivarius* mejora los índices gingivales y periodontales tanto en etapas iniciales de la enfermedad como coadyuvando al tratamiento de raspado y alisado radicular. Algunos de sus efectos son la disminución de la profundidad de la bolsa, aumento de la inserción, mejora de los índices de sangrado y disminución de las bacterias periodontopatógenas.

Además, el uso de probióticos en pacientes con halitosis parece tener un efecto inhibitor de las bacterias odoríferas, con una consecuente disminución de los CSV.

No hay evidencias científicas que demuestren que la infección gástrica por HP implique una presencia de halitosis.

A la vista de los resultados obtenidos en este trabajo, nos planteamos la necesidad de establecer, en el futuro, qué cepas colonizan de forma más satisfactoria la cavidad oral, además de cuáles son las que mejor se comportan en este medio para que resulte un efecto preventivo e incluso terapéutico, a largo plazo, en la patología oral.

A los objetivos propuestos para esta revisión como qué cepa es más útil, qué dosificación se considera óptima y cuál es la más efectiva forma de presentación, no hemos encontrado respuesta.

## 12. Bibliografía

1. Marquina D, Santos A. Probióticos, prebióticos y salud. *Actual SEM*. 2015:24-27.
2. Peña AS. Flora intestinal, probióticos, prebióticos, simbióticos y alimentos novedosos. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2007;99(11):653-658.
3. Martinez RCR, Bedani R, Saad SMI. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *Br J Nutr*. 2015:1-23.
4. Astro LUZÁNC, Act B, D CODEROM. Colombia Médica Probióticos : utilidad clínica Colombia Médica. 2006;37:308-314.
5. Martínez-Cuesta. M. C , Peláez. C RT. Probioticos En la Salud humana. *Grup Biol Func Bact Lácticas CSIC-UAM*. 2012:3-13.
6. Esper RC, Flores BA. Simbióticos , prebióticos y probióticos en la práctica clínica. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2009;8(4):172-180.
7. Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2016;48:16-25..
8. Ferrer MD, Obrador AM. La microbiota oral.
9. van den Broek AMWT, Feenstra L, de Baat C. A review of the current literature on aetiology and measurement methods of halitosis. *J Dent*. 2007;35(8):627-635.
10. Dou W, Li J, Xu L, et al. Halitosis and helicobacter pylori infection. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(39):e4223.
11. Harvey-Woodworth CN. Dimethylsulphidemia: the significance of dimethyl sulphide in extra-oral, blood borne halitosis. *BDJ*. 2013;214(7):E20-E20..
12. Burton J, Chilcott C, Tagg J. The rationale and potential for the reduction of oral malodour using Streptococcus salivarius probiotics. *Oral Dis*. 2005;11(s1):29-31.
13. Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, Speiser G, Tagg JR. A preliminary study of the effect of probiotic Streptococcus salivarius K12 on oral malodour parameters. *J Appl Microbiol*. 2006;100(4):754-764.
14. Kang M-S, Kim B-G, Chung J, Lee H-C, Oh J-S. Inhibitory effect of Weissella cibaria isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J Clin Periodontol*. 2006;33(3):226-232.
15. Jindal G, Pandey RK, Agarwal J, Singh M. A comparative evaluation of probiotics on salivary mutans streptococci counts in Indian children. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2011;12(4):211-215.

16. Petersson LG, Magnusson K, Hakestam U, Baigi A, Twetman S. Reversal of primary root caries lesions after daily intake of milk supplemented with fluoride and probiotic lactobacilli in older adults. *Acta Odontol Scand.* 2011;69(6):321-327.
17. Singh RP, Damle SG, Chawla A. Salivary mutans streptococci and lactobacilli modulations in young children on consumption of probiotic ice-cream containing *Bifidobacterium lactis* Bb12 and *Lactobacillus acidophilus* La5. *Acta Odontol Scand.* 2011;69(6):389-394.
18. Taipale T, Pienihäkkinen K, Salminen S, Jokela J, Söderling E. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 administration in early childhood: a randomized clinical trial of effects on oral colonization by mutans streptococci and the probiotic. *Caries Res.* 2012;46(1):69-77.
19. Glavina D, Gorseta K, Skrinjarić I, Vranić DN, Mehulić K, Kozul K. Effect of LGG yoghurt on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. salivary counts in children. *Coll Antropol.* 2012;36(1):129-132.
20. Juneja A, Kakade A. Evaluating the effect of probiotic containing milk on salivary mutans streptococci levels. *J Clin Pediatr Dent.* 2012;37(1):9-14.
21. Keller MK, Hasslöf P, Dahlén G, Stecksén-Blicks C, Twetman S. Probiotic supplements (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and ATCC PTA 5289) do not affect regrowth of mutans streptococci after full-mouth disinfection with chlorhexidine: a randomized controlled multicenter trial. *Caries Res.* 2012;46(2):140-146.
22. Romani Vestman N, Hasslöf P, Keller MK, et al. *Lactobacillus reuteri* influences regrowth of mutans streptococci after full-mouth disinfection: a double-blind, randomised controlled trial. *Caries Res.* 2013;47(4):338-345.
23. Taipale T, Pienihäkkinen K, Alanen P, Jokela J, Söderling E. Administration of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in early childhood: a post-trial effect on caries occurrence at four years of age. *Caries Res.* 2013;47(5):364-372.
24. Burton JP, Drummond BK, Chilcott CN, et al. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Microbiol.* 2013;62(Pt 6):875-884.
25. Hasslöf P, West CE, Videhult FK, Brandelius C, Stecksén-Blicks C. Early intervention with probiotic *Lactobacillus paracasei* F19 has no long-term effect on caries experience. *Caries Res.* 2013;47(6):559-565.

26. Yadav M, Poornima P, Roshan NM, Prachi N, Veena M, Neena IE. Evaluation of probiotic milk on salivary mutans streptococci count: an in vivo microbiological study. *J Clin Pediatr Dent.* 2014;39(1):23-26.
27. Teanpaisan R, Piwat S. Lactobacillus paracasei SD1, a novel probiotic, reduces mutans streptococci in human volunteers: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2014;18(3):857-862.
28. Nishihara T, Suzuki N, Yoneda M, Hirofuji T. Effects of Lactobacillus salivarius-containing tablets on caries risk factors: a randomized open-label clinical trial. *BMC Oral Health.* 2014;14:110.
29. Pinto GS, Cenci MS, Azevedo MS, Epifanio M, Jones MH. Effect of yogurt containing Bifidobacterium animalis subsp . lactis DN-173010 probiotic on dental plaque and saliva in orthodontic patients. *Caries Res.* 2014;48(1):63-68.
30. Keller MK, Nøhr Larsen I, Karlsson I, Twetman S. Effect of tablets containing probiotic bacteria (Lactobacillus reuteri) on early caries lesions in adolescents: a pilot study. *Benef Microbes.* 2014;5(4):403-407.
31. Stensson M, Koch G, Coric S, et al. Oral administration of Lactobacillus reuteri during the first year of life reduces caries prevalence in the primary dentition at 9 years of age. *Caries Res.* 2014;48(2):111-117.
32. Cortés-Dorantes N, Ruiz-Rodríguez MS, Karakowsky-Kleiman L, Garrocho-Rangel JA, Sánchez-Vargas LO, Pozos-Guillén AJ. Probiotics and their effect on oral bacteria count in children: a pilot study. *Eur J Paediatr Dent.* 2015;16(1):56-60.
33. Rodríguez G, Ruiz B, Faleiros S, et al. Probiotic Compared with Standard Milk for High-caries Children: A Cluster Randomized Trial. *J Dent Res.* 2016;95(4):402-407..
34. Caglar E, Kuscu OO, Selvi Kuvvetli S, Kavaloglu Cildir S, Sandalli N, Twetman S. Short-term effect of ice-cream containing Bifidobacterium lactis Bb-12 on the number of salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Acta Odontol Scand.* 2008;66(3):154-158.
35. Cildir SK, Sandalli N, Nazli S, Alp F, Caglar E. A novel delivery system of probiotic drop and its effect on dental caries risk factors in cleft lip/palate children. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012;49(3):369-372.
36. Twetman S, Keller MK. Probiotics for caries prevention and control. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):98-102.

37. Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, et al. Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2008;35(10):897-905.
38. Mayanagi G, Kimura M, Nakaya S, et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2009;36(6):506-513.
39. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2013;40(11):1025-1035.
40. 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 Odontol Scand*. 71(3-4):813-819.
41. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiński TM. Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(6):495-500.
42. Tekce M, Ince G, GURSOY H, et al. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *J Clin Periodontol*. 2015;42(4):363-372.
43. Iwasaki K, Maeda K, Hidaka K, Nemoto K, Hirose Y, Deguchi S. Daily Intake of Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 Decreases the Probing Depth in Patients Undergoing Supportive Periodontal Therapy. *Oral Health Prev Dent*. 2016;14(3):207-214.
44. Riccia DN Della, Bizzini F, Perilli MG, et al. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral Dis*. 2007;13(4):376-385.
45. Iwamoto T, Suzuki N, Tanabe K, Takeshita T, Hirofujii T. Effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* WB21 on halitosis and oral health: an open-label pilot trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(2):201-208.
46. Keller MK, Bardow A, Jensdottir T, Lykkeaa J, Twetman S. Effect of chewing gums containing the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* on oral malodour. *Acta Odontol Scand*. 2012;70(3):246-250.

47. Suzuki N, Yoneda M, Tanabe K, et al. Lactobacillus salivarius WB21--containing tablets for the treatment of oral malodor: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(4):462-470.
48. Marchetti E, Tecco S, Santonico M, et al. Multi-Sensor Approach for the Monitoring of Halitosis Treatment via Lactobacillus brevis (CD2)-Containing Lozenges--A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Sensors (Basel).* 2015;15(8):19583-19596.
49. Haller D, Antoine J, Bengmark S, Enck P, Rijkers GT. Guidance for Substantiating the Evidence for Beneficial Effects of Probiotics: Probiotics in Chronic Inflammatory Bowel Disease and the Functional Disorder Irritable Bowel Syndrome 1 – 3. *J Nutr.* 2010;140(3):690-698.
50. Adler I, Denninghoff VC, Álvarez MI, Avagnina A, Yoshida R, Elsner B. Helicobacter pylori associated with glossitis and halitosis. *Helicobacter.* 2005;10(4):312-317.
51. Tangerman A, Winkel EG, de Laat L, van Oijen AH, de Boer WA. Halitosis and Helicobacter pylori infection. *J Breath Res.* 2012;6(1):17102.
52. HajiFattahi F, Hesari M, Zojaji H, Sarlati F. Relationship of Halitosis with Gastric Helicobacter Pylori Infection. *J Dent (Tehran).* 2015;12(3):200-205.
53. Adler I, Muiño A, Aguas S, et al. Helicobacter pylori and oral pathology: Relationship with the gastric infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9922-9935.
54. Pytko-Polonczyk J, Konturek SJ, Karczewska E, Bielański W, Kaczmarczyk-Stachowska A. Oral cavity as permanent reservoir of Helicobacter pylori and potential source of reinfection. *J Physiol Pharmacol.* 1996;47(1):121-129.

## 13. Anexos:

## 13.1 Tabla 1: Guías de uso de probióticos por aparatos

Sistema o aparato y paciente	Patología	Probióticos, Simbióticos	Acción
1. Sistema digestivo	Cirrosis hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simbiotic 2000</li> <li>• S.Thermophilus L. Plantarum L.Casei L.Acidophilus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuye daño hepático</li> <li>• Disminuye riesgo de encefalopatía hepática</li> </ul>
	Pancreatitis aguda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probióticos + fibras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos riesgo de necrosis, fallo multiorgánico y menor efecto de infección sistémica</li> </ul>
	Diarrea asociada a antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saccharomyces boulardii</li> <li>Lactobacillus SPP</li> <li>Fructopolisacáridos</li> <li>Tto con Vancomicina</li> <li>• L. Rhamnosus GG 2xdía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce la duración clínica y hasta el 30% de las diarreas en niños</li> <li>• Evidencia científica de mejora sintomatológica y remisión clínica.</li> </ul>
	Diarrea aguda (rotavirus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L. Reuteri 10UFC</li> <li>• L. Rhamnosus GG e hidratación oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuye la duración clínica.</li> <li>• Evidencia científica de mejora sintomatológica y remisión clínica.</li> </ul>
	Diarrea del viajero	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L. Rhamnosus GG</li> <li>Saccharomyces boulardii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuye el riesgo a padecerla en un 25-30 %.</li> </ul>
	Úlcera duodenal, gástrica y lesiones precancerosas gástricas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactobacillus Bifidobacterias (Profilaxis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuye efectos adversos del tto con AB</li> <li>• Disminuye niveles de H.Pylori</li> </ul>
	Enfermedad inflamatoria intestinal		<ul style="list-style-type: none"> <li>• EII:</li> <li>Lactobacillus SPP Saccharomyces boulardii</li> <li>Streptococcus SPP</li> <li>Bifidobacterium</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis ulcerosa:</li> <li>- VSL#3 : E.Coli Nisslee 1917</li> <li>- S. Thermophilus</li> <li>- Lactobacillus</li> <li>- Bifidobacterium</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso en periodos de remisión como mantenimiento y prolongación de estos periodos.</li> </ul>

	Síndrome del intestino irritable	<ul style="list-style-type: none"> <li>B. Infantis 35624</li> <li>L. Rhamnosus GG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejora de síntomas como dolor y distensión abdominal.</li> </ul>
	Enterocolitis necrotizante	<ul style="list-style-type: none"> <li>L. Acidophilus</li> <li>B. Infantis 2xdía</li> <li>L. Acidophilus</li> <li>B. Infantis</li> <li>Bifidobacterium Bifidum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención potencial en la morbi-mortalidad secundaria.</li> </ul>
2. Sistema genito-urinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>Candiasis</li> <li>Gonorrea</li> <li>Infecciones del tracto</li> <li>Vaginitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L. Crispatus</li> <li>L. Jensenii</li> <li>L. Rhamnosus</li> <li>L. Fermentum</li> <li>L. Reuteri</li> <li>L. Rhamnosus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxis</li> </ul>
3. Sistema respiratorio	Neumonía infantil	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lactobacillus GG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor riesgo a padecerla y mejora sintomatológica</li> </ul>
	Neumonía asociada a respiración asistida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Probióticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de R.I innata, menor riesgo de colonización por P.Aureginosa</li> </ul>
4. Sistema inmunológico	Estímulo de la respuesta inmune.	<ul style="list-style-type: none"> <li>L. Bulgarius</li> <li>S. Thermophilus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de IgA e IgG, mejora la respuesta inmune sistémica, aumento actividad de NK, mejora respuesta de Ac</li> </ul>
	Alergias a leche	<ul style="list-style-type: none"> <li>L. Rhamnosus GG</li> <li>B. Lactis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejora sintomatológica</li> </ul>
	Dermatitis atópica	<ul style="list-style-type: none"> <li>L. Rhamnosus GG a madre, 4 semanas antes del parto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de riesgo de dermatitis en recién nacidos.</li> </ul>
	Paciente transplantado	<ul style="list-style-type: none"> <li>L. Plantarum</li> <li>Fibra de avena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor riesgo a infecciones</li> </ul>
	Intolerancia a la lactosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lactobacillus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejora tolerancia a lactosa.</li> </ul>
	Artritis reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>L. Salivarius 118</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminuye la gravedad de los síntomas</li> </ul>
5. Sistema locomotor	Osteoporosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lactulosa</li> <li>TOS inulina</li> <li>100ml agua</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención de padecerla.</li> </ul>
6. Paciente Hospitalizados	Cáncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lactobacillus y Bifidobacterias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de nitrosaminas y otros, menor riesgo.</li> </ul>
	Politraumatizado	<ul style="list-style-type: none"> <li>L. Plantarum</li> <li>Fibra de avena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduce la morbi-mortalidad.</li> </ul>
	Cirugía amplia abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>L. Plantarum</li> <li>Fibra de avena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor riesgo de complicaciones postoperatorias.</li> </ul>

	Pacientes graves	<p>TREVIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L. Acidophilus LA5</li> <li>- B. Lactis BP12</li> <li>- S. Thermophilus</li> <li>- L. Bulgarius</li> <li>- 7.5g Oligofruktosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora de flora bacteriana responsable de complicaciones.</li> </ul>
7. Aparato estomatognático	Caries	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weisella Cibaria</li> <li>• Bifidobacteria</li> <li>• Lactobacillus</li> <li>• L. Reuteri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuye 20% formación de placa</li> <li>• Disminuye recuento de S. Mutans</li> <li>• Disminuye recuento de Lactobacillus del huésped.</li> <li>• Hay colonización del PB y mejora de los índices de placa.</li> </ul>
	Enfermedad periodontal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weisella Cibaria</li> <li>• L. Reuteri</li> <li>• L. Brevis</li> <li>• Lactobacillus</li> <li>• Bifidobacteria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuye 20% formación de placa</li> <li>• Hay colonización del probiótico y mejora de los índices de placa.</li> <li>• Mejora índices de placa, gingivales y de sangrados</li> <li>• Disminuye crecimiento de periodontopatógenos</li> <li>• Mejora índices gingivales</li> </ul>
	Halitosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L. Reuteri</li> <li>• S. Salivarius K12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora pruebas organolépticas</li> <li>• Disminuye colonias de anaerobios, hay crecimiento de probióticos y disminuye CSV</li> </ul>

**13.2 Tabla 2: Relación de resultados obtenidos, ordenados por patología y cronología, con una breve síntesis de sus metodologías y resultados.**

Autor, año y país	Tipo de estudio y criterios de inclusión	Tipo de cepa probiótica utilizada	Resultados y conclusión	¿Qué aporta?
<b>CARIES DENTAL</b>				
Jindal G. <sup>15</sup> Agosto 2011. INDIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:150 niños, divididos en grupos que reciben diariamente durante 14 días 20ml de agua con: A ( Placebo) B (L.Rhamnosus y Bifidobacterias) y C (Bacillus coagulans congelados). Se recogen muestras de saliva diariamente para evaluar recuento de SM	L.Rhamnosus y Bifidobacteria  Bacillus coagulans congelados	Hay una reducción estadísticamente significativa de SM en grupos B y C, respecto al grupo placebo.	Efecto preventivo
Petersson LG. <sup>16</sup> Noviembre 2011. SUECIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. Se evalúan lesiones de caries incipientes radiculares. N:160 adultos de 58-84 años tomarán leche 1 vez al día, durante 15 meses, dividiéndose en A (leche) B (leche con flúor y L.Rhamnosus LB21) C (Leche con L.Rhamnosus LB21) y D (Leche con flúor). Evaluación de índice de caries radicular, placa y mediciones de resistencia eléctrica en lesiones cariosas.	L. Rhamnosus LB21 y flúor	Inicio de reversión de caries radiculares de grupos B,C y D. Aumento de resistencia eléctrica en grupos B,C y D. Asociación con flúor da mejores resultados No hay cambios estadísticamente significativos en microbiota.	Efecto preventivo y como tratamiento en lesiones de caries incipientes.
Singh RP. <sup>17</sup> Noviembre 2011 INDIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:40 niños de 12-14 años sin caries clínicas. Hay 4 etapas: 7 días, 14 días y 7 días. La población se divide en dos grupos para administración durante los periodos de 1 semana de, en el grupo A helado sin probióticos y B helado con probióticos. Al final de cada periodo se evalúa la saliva para recontar SM y LB.	L. Acidophilus  Bifidobacterium Lactis BB-12	En el grupo de helado con probióticos hay una disminución estadísticamente significativa de los recuentos de SM  No hay cambios estadísticamente significativos en la población de LB	Prevención
Taipale T. <sup>18</sup> Febrero 2012 FINLANDIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:106 niños con altos recuentos de SM que se dividen en 3 grupos, a los que se les administra diariamente dos chup-chups o cucharadas de: BB (Bifidobacterium BB-12) S (Sorbitol) X (Xilitol). Las muestras de saliva se recogen a los 8 meses y a los 2 años, con objetivo de comparar la microbiota entre grupos.	Bifidobacterium Lactis BB12	Resultados a 8 meses: Detección de probiótico en 3 de los sujetos a los que se les administra B. Lactis BB12 Resultados a 2 años: No se detectan niveles de B. Lactis BB-12, pero el grupo probiótico presenta una menor población de SM, diferencia estadísticamente significativa, que el resto de grupos.	Prevención Necesidad de optimización de dosis, no consiguen integrarse en la flora a largo plazo.

Glavina D. <sup>19</sup> Marzo 2012 CROACIA	Estudio controlado. N:25 niños, a los que se les administra yogur con probióticos con <i>L. Rhamnosus</i> . Se evalúan niveles de SM y LB al inicio, y durante los días 7, 14 y 28 del periodo de prueba.	<i>L. Rhamnosus</i>	A los 30 días, la saliva muestra una mayor capacidad buffer Hay una disminución estadísticamente significativa de los niveles de SM No hay diferencias estadísticamente significativas de niveles de LB.	Prevención
Juneja A. <sup>20</sup> 2012 INDIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:40 niños de 12 a 15 años con media-alta actividad de caries, se dividen en grupos que tomarán leche (A) o leche enriquecida con probióticos (B) durante 3 semanas, centrales al estudio de 9 semanas. Se realiza análisis de saliva a la 3ª, 6ª y 9ª semana.	<i>L. Rhamnosus</i>	Hay una diferencia estadísticamente significativa entre grupos, siendo menor el recuento bacteriano odontopatógeno en el grupo probiótico.	Prevención
Keller MK. <sup>21</sup> Abril 2012 DINAMARCA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:62 adultos de 23 años de media, con recuentos de SM medios-altos a los que se les ha hecho una desinfección oral profesional y química con Clorhexidina. El grupo se divide en: A de 32 (administración de probióticos 2 veces diarias durante 6 semanas) y B de 30 (administración de placebo durante 6 semanas). Se realizan recuentos microbiológicos salivales al inicio, mediados y final del estudio.	<i>L. Reuteri</i>	No hay diferencias microbiológicas estadísticamente significativas entre ambos grupos.	Posible papel inhibitorio de la Clorhexidina en el éxito del tratamiento probiótico.
Romani Vestman. <sup>22</sup> Enero 2013 SUECIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:62 adultos de 23 años de media, con recuentos de SM medios-altos a los que se les ha hecho una desinfección oral profesional y química con Clorhexidina. El grupo se divide en: A de 32 (administración de probióticos 2 veces diarias) y B de 30 (administración de placebo). Se realizan recuentos microbiológicos salivales a las 6 semanas, 3 meses y 6 meses después de una desinfección total, tanto profesional como química con CHX.	<i>L. Reuteri</i> DSM <i>L. Reuteri</i> ATCC 1x10 <sup>8</sup> UFC	Raramente se localizan <i>L. Reuteri</i> saliva (PCR), pero donde se ha localizado y continuaba su colonización, se muestra un crecimiento más lento de las colonias de SM.	Prevención.  Posible papel inhibitorio de la Clorhexidina en el éxito del tratamiento probiótico.

Taipale T. <sup>23</sup> Abril 2013 FINLANDIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:106 lactantes divididos en 3 grupos reciben BB (B. Lactis BB12) S (sorbitol) o X (xilitol), desde los 1-2 meses a los 2 años de vida. Se analiza el riesgo/incidencia de caries a los 4 años de vida.	B. Lactis BB-12 10 <sup>10</sup> UFC	No hay diferencia estadísticamente significativa en caries de esmalte y dentina entre grupos. Se ha acusado al consumo de bebidas dulces, placa visible y SM.	No parece demostrar efecto positivo la administración de esta cepa de forma preventiva en edades tempranas.
Burton JP. <sup>24</sup> Junio 2013 NUEVA ZELANDA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:100 niños con caries activas, se le administra S. Salivarius M-18 durante 3 meses. Objetivo: medir y comparar entre inicio y final del estudio: índice de placa y gingival y niveles salivales de microorganismos cariogénicos.	S. Salivarius M-18	Menor índice de placa, estadísticamente significativo, entre el inicio y el final del estudio. La presencia de S. Salivarius M-18 produce una disminución del recuento de SM.	Prevención en caries y enfermedad periodontal.
Hasslöf P. <sup>25</sup> Julio 2013 SUECIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego N:179 niños, a los que se les administra en el grupo A cereales con probióticos y en el grupo B cereales solamente, durante un periodo de 4 a 13 meses. Evaluación a los 9 años.	L. Paracasei F 19	No hubo diferencias microbiológicas y clínicas entre ambos grupos, ni había colonización de probióticos a los 9 años.	Esta especie no sirve.
Yadav M. <sup>26</sup> 2014 INDIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:31 niños. El estudio se divide en 4 periodos, con un primero de control, un segundo y tercero de intervención, donde se administran 10 días de leche con probiótico o placebo, y un cuarto también de control. Se examina saliva antes y después del periodo de intervención.	L. Casei Shirota	Disminución estadísticamente significativa de SM en el grupo probiótico  En niños con altos niveles previos de SM, se disminuyeron sus colonias hasta en un 34%	Prevención.
Teapaisan R. <sup>27</sup> 2014 TAILANDIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:40 que tomarán leche en polvo una vez al día durante 4 semanas. N se divide en A (leche con probiótico) y B (Placebo). Se analizan niveles de SM, LB, levaduras y colonización de probiótico al inicio del experimento y 1 vez por semana.	L. Paracasei	Disminución estadísticamente significativa de niveles de SM en el grupo probiótico respecto al placebo. También hay un aumento de LB, el probiótico se siguió detectando hasta 4 semanas después de su última toma.	Prevención, eficacia a corto plazo de los probióticos.

<p>Nishihara T.<sup>28</sup> 2014 JAPÓN</p>	<p>Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:64 que se dividen en 4 grupos, de forma aleatoria, para administración de: A (L.Salivarius) B (L.Salivarius WB21) C (Ovalgen, Ac específico vs GTF de SM) y D (Xilitol). Se evalúan niveles de SM, LB, flujo salival, pH salival y capacidad buffer de la saliva, antes y después del experimento.</p> <p>Paralelamente, otro grupo de N:8 toma L.Salivarius WB21 2x10<sup>9</sup> UFC, durante 14 días. Al finalizar, se recuentan niveles de SM.</p>	<p>L. Salivarius WB21</p>	<p>Disminución de los niveles de SM en los grupos probióticos (A y B) y en el grupo que se administra Ovalgen (C) respecto a grupo de Xilitol (D), sin ser estadísticamente significativa. Aumento de la población de LB en los grupos A y B. Aumento de la capacidad tampón en grupos A, B y C.</p> <p>En el grupo paralelo de N:8 hay un descenso de niveles de SM tras el periodo de administración de probiótico.</p>	<p>Prevención.</p>
<p>Pinto G.S.<sup>29</sup> Noviembre 2014 BRASIL</p>	<p>Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:26 a los que se les administrará yogur con probióticos 1 vez al día. El estudio se divide en 4 periodos, siendo los de administración probiótica/placebo P2 y P4. Se recogen muestras salivales al inicio y después de cada periodo para evaluar niveles de SM, LB y microorganismos cultivables.</p>	<p>B. Lactis</p>	<p>La ingesta de yogur no muestra diferencias significativas en niveles de SM y LB entre grupos. En ambos grupos se reduce el recuento microbiano.</p>	<p>Esta especie no es útil bajo las condiciones de administración del estudio.</p>
<p>Keller M.K.<sup>30</sup> Diciembre 2014 DINAMARCA</p>	<p>Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:36 de 12-17 años. Administración durante 3 meses de 2 comprimidos diarios de probióticos o placebo. Se evalúan lesiones cariosas incipientes con fluorescencia inducida por luz cuantitativa al inicio y después del estudio, para ver el efecto del probiótico.</p>	<p>L. Reuteri DSM L. Reuteri ATCC</p>	<p>No hay diferencias estadísticamente significativas en la fluorescencia inducida por luz cuantitativa entre grupo placebo y control al inicio del tratamiento.</p> <p>Si hay diferencias entre grupos al final, con mejores resultados en el grupo probiótico, pero no es un resultado estadísticamente significativo.</p>	<p>Parecen demostrar cierta utilidad en lesiones iniciales de caries, pero se necesitan más estudios para optimizar pautas de tratamiento.</p>
<p>Stensson M.<sup>31</sup> Diciembre 2014 SUECIA</p>	<p>Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:113 niños, que se dividen en A (Probiótico, 60) y B (Placebo, 53). Se administra a madres en el último mes de embarazo y de forma ininterrumpida durante el primer año a niños. A los 9 años se evalúan los niveles de SM, LB, IGA de la saliva, además de los índices de caries y gingivales clínicos.</p>	<p>L. Reuteri ATCC</p>	<p>Los grupos no mostraron diferencias microbiológicas estadísticamente significativas, sin embargo, el grupo probiótico presentó un 82% de población libre de caries, mientras que el placebo presentó un 58% a los 9 años.</p> <p>El grupo probiótico mostró mejores índices de caries y gingivitis, además de menor presencia de caries interproximales.</p>	<p>Prevención temprana útil, contrastada por resultados.</p>

Cortés-Dorantes N. <sup>32</sup> Marzo 2015 MÉXICO	Estudio controlado, aleatorizado. N:43, de 4-6 años con alto índice de caries que se dividen en grupos A (Cepillado dental, flúor y administración de probióticos a diario) y B (Cepillado y flúor). Se evalúan la carga microbiológica a los 7, 14, 21 y 30 días.	No especifica cepa.	Disminución de gérmenes de forma significativa en el grupo probiótico al final del estudio.	Prevención.
Rodríguez G. <sup>33</sup> Abril 2016 CHILE	Estudio controlado, aleatorizado y triple ciego. N:261 niños de 2-3 años de 16 escuelas diferentes, sin diferencias significativas respecto a índices de caries. En cada escuela se separan 2 grupos, uno de administración de leche con probiótico, administrando L. Rhamnosus 10 <sup>7</sup> UFC y otro de leche sin probiótico. La administración es pauta de lunes a viernes durante 10 meses.	L. Rhamnosus	La prevalencia de caries es del 54.4 % en el grupo probiótico respecto al 65.8% del grupo placebo. La aparición de nuevas caries se dio en el 9.7% de población del grupo probiótico v.s al 24.3% del grupo placebo. El grupo probiótico presentó un aumento de 0.58 +/- 1.17 de nuevas caries. En el grupo placebo fue sensiblemente superior, de 1.08 +/- 1.7.	Prevención y eficacia de esta cepa.
<b>CARIES DENTAL Y MICROORGANISMOS INVESTIGADOS</b>				
Caglar E. <sup>34</sup> Junio 2008 TURQUÍA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:24 de media de edad de 20. El estudio se divide en 4 periodos, durante P2 y P4 se ingieren 53gr diarios de helado con probiótico o helado sin más. Se realiza un análisis salival al inicio y al final del estudio.	B. Lactis BB12	Se muestra una reducción estadísticamente significativa de SM en el grupo probiótico tras el estudio.	Prevención. Alimentos funcionales que prevengan la caries.
Cildir SK. <sup>35</sup> 2012 TURQUÍA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:19 niños operados de labio leporino/paladar hendido de 4 a 12 años. El estudio se divide en 4 periodos, donde se consumen durante P2 y P4, de 25 días cada uno, 5 gotas de probiótico (0.15-0.2 gr) o placebo diarias. Se realiza un análisis salival de SM antes y después.	L. Reuteri DSM L. Reuteri ATCC	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos, por lo que no sugiere la utilidad.	Parece que este tipo de administración probiótica no tiene buen resultado, puesto que L.Reuteri es una especie activa frente a SM.

Twetman S. <sup>36</sup> Septiembre 2012 DINAMARCA	Revisión de la literatura, analizando tras filtrar los resultados, 19 estudios en humanos y 2 en animales.	Lactobacillus Bifidobacterias	De los 19 documentos analizados, el uso de probióticos muestra una reducción de SM en saliva y placa en 12 de ellos. En 3 de los 19 se muestra un incremento de la población de LB. L.Rhamnosus es una especie que previene la caries dental entre un 21 y 75% en 3 estudios, en niños y ancianos. Se necesitan más estudios y en mayor profundidad para seguir avanzando en el ámbito probiótico-salud oral.	Prevención. Necesidad de más estudios.
<b>PERIODONTITIS</b>				
Shimauchi H. <sup>37</sup> Octubre 2008 JAPON	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:66 sin periodontitis severa a los que se dividen en dos grupos, A (administración de tabletas de xilitol) y B (xilitol y probióticos) a los que se les administra 3 veces diarias durante 2 meses, lo anteriormente comentado. Se toman muestras de saliva y se evalúan los parámetros periodontales al inicio, a mediados y al final del estudio.	L. Salivarius WB21 6.7 x 10 <sup>8</sup> UFC	Los parámetros clínicos periodontales evaluados entre grupos son mejores en el grupo que se ha tratado con probióticos que en el placebo. Hay una mejora del índice de placa en los pacientes que fuman del grupo probiótico vs los pacientes que fuman del grupo placebo.	Mantenimiento de la salud oral. Prevención de patología en pacientes con alto riesgo a padecer periodontitis. Utilidad en el tratamiento periodontal de la patología en fases iniciales.
Mayanagi G. <sup>38</sup> Junio 2009 JAPON	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:66 sin periodontitis severa a los que se dividen en dos grupos, A (administración de tabletas de xilitol) y B (xilitol y probióticos) a los que se les administra 3 veces diarias durante 2 meses, lo anteriormente comentado. Se toman muestras de saliva al inicio, a mediados y al final del estudio. Para efectuar una correcta identificación de bacterias se utiliza la técnica PCR.	L. Salivarius WB21 2.01 x 10 <sup>9</sup>	Descenso de las bacterias periodontopatógenas en la placa subgingival en el grupo control respecto al grupo placebo. Aumento de la probabilidad de reducción de T. Forsythia en el grupo probiótico respecto al grupo placebo.	Efecto beneficioso en la flora periodontopatógena, posible utilidad en la prevención de la enfermedad periodontal y en la coadyuvancia al tratamiento periodontal.

Teughels W. <sup>39</sup> Septiembre 2009 BELGICA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:30 con periodontitis crónicas. Se dividen en dos grupos de tratamiento, A (Raspado y alisado radicular y probióticos) y B (Raspado y alisado radicular y placebo). El probiótico se administra a pauta de 2 dosis diarias durante 12 semanas, en tabletas. Se les realiza un control clínico y microbiológico a las 3, 6, 9 y 12 semanas.	L. Reuteri	A la 12ª semana, todos los parámetros clínicos mejoran tanto en el grupo probiótico como en el grupo placebo. Existe una mayor disminución de la bolsa en el grupo probiótico, más evidente en bolsas moderadas y profundas. Hay una mayor reducción de P. Gingivalis en el grupo probiótico.	Utilidad como coadyuvante en el tratamiento periodontal activo.
Vicario M. <sup>40</sup> Mayo 2013 ESPAÑA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:20 no fumadores sanos con periodontitis crónicas en estados iniciales-moderados. Se administra al grupo probiótico tabletas 1 vez al día, durante 30 días, evaluando los parámetros clínicos al principio y al final.	L. Reuteri	Mejora de los parámetros clínicos en el grupo probiótico después de los 30 días. Disminución estadísticamente significativa de los niveles de placa, sangrado al sondaje y profundidad de la bolsa.	Utilidad en el tratamiento periodontal de patologías en etapas iniciales. Posibilidad de usarlo como coadyuvante. Utilidad a corto plazo.
Szkaradkiewicz AK. <sup>41</sup> Diciembre 2014 POLONIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:38 con enfermedad periodontal moderada a los que se les realiza un raspado y alisado radicular. Se dividen en A (24, pacientes a los que se le administran tabletas probióticas) y B (14, placebo) durante 2 semanas posteriores a la intervención. Se toma muestra del fluido crevicular tras el experimento y se usa técnica ELISA para evaluar las citoquinas TNFalfa, IL-1B e IL-17) y se examinan los parámetros clínicos	L. Reuteri	En el 75 % de la población del grupo probiótico presenta una disminución estadísticamente significativa de las citoquinas proinflamatorias estudiadas.  Mejora en los niveles de sangrado en el surco, profundidad de sondaje, nivel de inserción clínica del grupo probiótico respecto al grupo placebo.	Utilidad como coadyuvante al tratamiento periodontal activo.  Utilidad para regulación del sistema inmune, disminución del estrés oxidativo en las enfermedades inflamatorias.
Tekce M. <sup>42</sup> Abril 2015 TURQUIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:40 con al menos dos bolsas periodontales de 5 a 7 mm. Se dividen en grupo A (administración de probióticos durante el estudio) y grupo B (placebo), con objeto de comparar entre ambos el índice de placa, sangrado, profundidad de la bolsa y nivel de inserción. Se realiza un examen clínico y microbiológico al inicio, 21 días, 90 días, 180 días y al año del estudio. La forma de administración fue en cápsulas.	L. Reuteri	Todos los valores clínicos se presentaron significativamente mejores en el grupo probiótico respecto al grupo placebo. En el grupo probiótico hubo menos pacientes que requirieron intervención quirúrgica respecto al grupo placebo. El probiótico se demuestra útil como medio para que las bacterias periodontopatógenas recolonizen más tarde, por lo tanto mejora los signos clínicos.	Utilidad como coadyuvante del tratamiento periodontal. Necesidad de seguir investigando para optimizar dosis y pautas.

Iwasaki K. <sup>43</sup> 2016 JAPON	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:39 con periodontitis a los que se les ha realizado un raspado y alisado radicular. Se dividen en dos grupos, A (19, a los que se les administra diariamente durante 12 semanas una cápsula de 20mg con probióticos) y B (20, placebo similar). Se evalúan índice de placa, índice gingival, sangrado al sondaje y profundidad de sondaje en las semanas 0, 4, 8 y 12.	L. Plantarum L-137 Liofilizados	El sangrado al sondaje y la profundidad de sondaje mejora en ambos grupos. Es significativamente mayor la mejor que se produce en parámetros como la profundidad de sondaje en el grupo probiótico.	Mejora clínica como coadyuvante.
<b>PERIODONTITIS Y MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS INVESTIGADOS</b>				
Riccia DN. <sup>44</sup> Julio 2007 ITALIA	Estudio controlado. N:29 con 8 individuos sanos y 21 con periodontitis. Se administran probióticos en toda la población, se analizan antes y después del experimento los signos y síntomas de la patología. Se realizan sondajes y análisis de saliva.	L. Brevis	Existe una desaparición total de síntomas y signos o mejora de todos los parámetros clínicos en caso de no desaparecer. Disminuyen los niveles de todos los parámetros patológicos salivales.	Utilidad como agente único en la prevención y tratamiento de la patología periodontal. Posible uso como coadyuvante al tratamiento periodontal.
<b>HALITOSIS</b>				
Iwamoto T. <sup>45</sup> Agosto 2010 JAPON	Estudio controlado. N:20 pacientes con halitosis verdadera, a los que se les administra comprimidos con probióticos y xilitol. Se evalúan los parámetros clínicos y se evalúan muestras de saliva al inicio, a los 14 y a los 28 días.	L. Salivarius WB21 2 x 10 <sup>9</sup>	Tras 14 días, los 20 pacientes presentan colonización oral de Lactobacillus. Hay una reducción estadísticamente significativa de parámetros del mal olor respecto al inicio del estudio. Mejora de valores en sangrado al sondaje.	Utilidad en halitosis verdadera. Utilidad en periodoncia.
Keller MK. <sup>46</sup> Mayo 2012 DINAMARCA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:25 pacientes con halitosis matutina. Se mascan chicles que contienen o probiótico o placebo todas las mañanas y las noches durante los 2 periodos de intervención. Se evalúa, al inicio y final de cada periodo de intervención, la halitosis con pruebas organolépticas, analizando los CSV con <i>Halimeter</i> y analizando los CSV tras un enjuague con cisteína.	L. Reuteri DSM L. Reuteri ATCC	La puntuación organoléptica fue similar al inicio del estudio entre ambos grupos, pero tras el periodo de intervención es significativamente menor en el grupo probiótico vs el placebo. Hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles de CSV, menores en el grupo probiótico que en el placebo.	Utilidad en halitosis verdadera. Hay una acción sobre bacterias que producen CSV.

Suzuki N. <sup>47</sup> Abril 2014 JAPON	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. La duración del experimento fue de 14 días en pacientes que presentaban halitosis "oral". Se administraron por vía oral probióticos durante el tiempo de intervención.	L. Salivarius WB21	Se mostró una disminución de los niveles organolépticos en el grupo control y en el grupo placebo. Hubo una disminución estadísticamente significativa de los CSV en el grupo control respecto al grupo placebo. La profundidad de sondaje fue menor en el grupo control que en el grupo placebo. Hubo una disminución de niveles de F. Nucleatum en el grupo control.	Utilidad en halitosis. Utilidad en periodoncia, como prevención, tratamiento en fases iniciales y como coadyuvante al tratamiento activo.
Enrico M. <sup>48</sup> Agosto 2015 ITALIA	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. N:20 pacientes que se dividen en dos grupos de 10. Se administraron 4 tabletas de probiótico o placebo durante un periodo de 14 días. Al inicio, a los 7 días y a los 14 días se evalúan la puntuación de Rosemberg, el índice de recubrimiento de lengua de Winkel y un análisis de los CSV con <i>OralChroma</i>	L. Brevis CD2	A los 14 días, esta cepa no demostró efectividad o actividad en los índices y pruebas establecidos, ya que no aparecieron diferencias entre el grupo control y el grupo placebo.	(-)

**13.3 Tabla 3: Discusión de resultados obtenidos en la búsqueda que relaciona HP y Halitosis**

Autor, País, Año	Metodología	Resultados
Adler y cols. <sup>50</sup> ARGENTINA 2005	Estudio en el que se evaluó la relación entre ardor bucal, halitosis e hiperplasia en el dorso de la lengua. Para ello, se realizaron diagnósticos con <b>Halimeter</b> , biopsias orales, gástricas y controles de placa en un total de 124 pacientes con patología gástrica, de los cuales 46 presentaban las patologías orales anteriormente comentadas. De estos 46 sujetos, el 87% (40) presentó niveles positivos histológicos y moleculares de HP en las biopsias orales. De estos 40 pacientes, un 92.5% (37) presentó niveles positivos histológicos y moleculares de HP en las biopsias gástricas.	Existe una relación entre la presencia de HP (oral y gástrico) y la halitosis.
Tangerman y cols. <sup>51</sup> HOLANDA 2012	En este trabajo se realizó una medición de los CSV más importantes en pacientes HP positivos (11) y HP negativos (38), todos con patología gástrica, tanto en boca como en esófago.	No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de pacientes, por lo que estos autores concluyeron con que no existe una asociación entre halitosis y HP.
Farnaz Hajifattachi y cols. <sup>52</sup> IRAN 2014	Estudio de casos y controles, de 44 pacientes con dispepsia. 22 pacientes no presentaban ningún síntoma de halitosis local o sistémica, pero si halitosis fisiológica. De los otros 22 ninguno padecía síntomas de mal olor oral. Utilizaron como método diagnóstico de halitosis pruebas organolépticas y un test de ureasa en biopsias gástricas del estómago para valorar la presencia de HP. De los 22 pacientes con halitosis un total de 20 presentaron resultados. Se usaron <b>pruebas organolépticas</b> para el diagnóstico de halitosis.	Existe relación entre la presencia de HP en pacientes con dispepsia, con halitosis. Se trata de un posible factor etiológico.
Adler y cols. <sup>53</sup> ARGENTINA 2014	Meta-análisis.	Existe una relación entre HP y halitosis. La cavidad oral es un reservorio natural extragástrico de HP, una bacteria potencialmente carcinogénica gástrica. A este reservorio se le atribuye un papel importante en la morbilidad de pacientes con reinfecciones.
Wenhuan Dou, MM y cols. <sup>10</sup> JAPON 2016	Meta-análisis.	HP puede ser importante en el mecanismo fisiopatológico de la halitosis. Por este motivo, HP y halitosis estarían evidentemente relacionados. Además añade que la erradicación de HP podría ser útil en pacientes con halitosis refractaria

